EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES PLASMIN–TRYPSIN–KALLIKREININHIBITORS TRASYLOL BEIM SCHWARTZMAN–SANARELLI–PHÄNOMEN DES KANINCHENS

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gerd Girmann

Saarbrücken

1972

Aus der Abteilung für Bluttransfusionswesen und Blutgerinnung der
Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof.Dr.med.H.Lüdeke)
Leiter: Prof.Dr.med.W.Licht

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES PLASMIN-TRYPSIN-KALLIKREININHIBITORS TRASYLOL BEIM SHWARTZMAN-SANARELLI-PHÄNOMEN DES KANINCHENS

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von

Gerd Girmann

geb.am 1.7.1943 in Völklingen

Dekan: Prof.Dr.med.H.Kulenkampff

Referent: Prof.Dr.med.W.LICHT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 9.12.72

A. EINLEITUNG

Unter den e r w o r b e n e n Störungen der Blutgerinnung gewinnt die "Verbrauchskoagulopathie" nach LASCH (24) oder "diffuse intravasale Gerinnung" der angelsächsischen Autoren (35) mehr und mehr an praktischer Bedeutung. Die Pathogenese der Verbrauchskoagulopathie ist im Einzelfall oft noch unklar; dennoch kann ihre Pathophysiologie auf der Grundlage einer Bilanzstörung der normalen Hämostasemechanismen verstanden werden, die von LASCH (27) sinngemäß wie folgt umrissen wurde:

"Das Gerinnungssystem gewährleistet die Integrität der Gefäßwand (latente Gerinnung) sowie die Fluidität des Gefäßinhaltes (latente Fibrinolyse). Das aktuelle, für die regelrechte Hämostase erforderliche Gerinnungspotential resultiert aus der Bilanz eines dynamischen, kreislaufabhängigen, metabolischen Prozesses. Seine Funktion wird bestimmt einerseits von der Bildung gerinnungsaktiver Plasmaproteine und Thrombocyten sowie deren Umsatz und Abbau in der peripheren Strombahn und andererseits durch eine Clearance der Endprodukte der Gerinnung durch das RES."

Das Gerinnungssystem als derartiger Regelkreis muß von vielen Seiten her störanfällig sein. Demnach stellen die Verbrauchskoagulopathien auch keine Erkrankung für sich dar, sondern werden als Begleiterscheinung der verschiedensten Grundleiden beobachtet. Folgende auslösende Faktoren sind bekannt:

I.) Gerinnungsaktivierung durch Oberflächenkontakt oder Stase (Extrakorporaler Kreislauf, Schock)

2.) Intravasale Hämolyse (Fehltransfusion)

3.) Einbruch von Gewebsthromboplastin in die Blutbahn (Operationen, maligne Tumoren, Fruchtwasserembolie,

vorzeitige Lösung der Plazenta, intrauteriner Fruchttod).

4.) Einwirkung von bakteriellem Endotoxin (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, Septikämie bei infiziertem Abort).

Bei den Verbrauchskoagulopathien wird initial das Gleichgewicht der Hämostase im Sinne eines g e s t e i g e r t e n Gerinnungspotentials verschoben. Der dabei eintretende Aufbrauch bestimmter Gerinnungsfaktoren führt bald zu den Zeichen einer h ä m o r r h a g i s c h e n D i a t h e s e . Als Endprodukt der gesteigerten Gerinnung resultiert ein F i b r i n ü b e r s c h u ß , der in Form von Fibrinthromben zur Obstruktion der Endstrombahn führt und dort innerhalb von Stunden Organläsionen verursacht. Als gegenregulatorische Maßnahme ist das fibrinolytische System sekundär gesteigert, mit dem Ziel, das vermehrt anfallende Fibrin abzubauen.

Die D i a g n o s e der Verbrauchskoagulopathien kann in der Regel auf Grund des klinischen Bildes allein nicht gestellt werden. Bei einer gegebenen Grundsituation entwickelt sich in wenigen Stunden eine hämorrhagische Diathese mit petechialen und flächenhaften Blutungen in Haut und Schleimhäute. Hinzu kommen später die durch die Fibrinobstruktion der Endstrombahn verursachten Zeichen einer Organschädigung, wie z.B. Oligurie/Anurie, Erhöhung der SGPT als Zeichen einer gestörten Leberperfusion sowie Herzrhythmusstörungen.

Die Sicherung der Diagnose erfordert - dem Wesen der Verbrauchskoagulopathie als Bilanzstörung entsprechend - gerinnungsanalytische Untersuchungen in kurzen zeitlichen Abständen, wobei der Zählung der Thrombocyten sowie der quantitativen Analyse von Prothrombin, Fibrinogen und der Faktoren V, VIII, XIII diagnostische Bedeutung zukommt. Der Gehalt an diesen Faktoren nimmt bei der Verbrauchskoagulopathie kontinuierlich ab, so daß die Analyse

des Plasmas sich mehr und mehr der des Serums nach Ablauf der Gerinnung im Reagenzglas angleicht.

P r o p h y l a x e und T h e r a p i e der Verbrauchskoagulopathie bieten auch heute noch viele Probleme. Die vom Grundleiden her gegebenen auslösenden Faktoren entziehen sich in vielen Fällen dem ärztlichen Zugriff; einmal ausgelöst unterhält sich der intravasale Gerinnungsprozess durch permanente Thrombinwirkung. Hier liegt der Ansatzpunkt einer wirksamen Prophylaxe mit dem Thrombininhibitor Heparin in der Frühphase. Liegen jedoch bereits Anzeichen einer Fibrinobstruktion der Endstrombahn vor, so besteht die Möglichkeit einer therapeutischen Fibrinolyse.

Auch die Anwendung von T r a s y l o l bei den Verbrauchskoagulopathien wird diskutiert (16). Die Meinungen gehen hier jedoch auseinander, obwohl Trasylol interessante Wirkungsaspekte zeigt:

1.) Trasylol wirkt als Hemmstoff des fibrinolytischen Systems (51).

2.) In vitro weist Trasylol, ähnlich wie Heparin, einen antithromboplastischen Effekt auf (1,3,15).

3.) Trasylol zeigt im klinischen Versuch eine günstige Beeinflussung der Kreislaufverhältnisse (12,36).

In folgenden Tierversuchen soll ein Beitrag zur Klärung der Wirksamkeit von Trasylol bei intravasalen Gerinnungsvorgängen geleistet werden. Als Modell für die Verbrauchskoagulopathie wurde das generalisierte Shwartzman-Sanarelli-Phänomen (SSP) des Kaninchens angesehen: Nach einer Zweitinjektion von bakteriellem Endotoxin (zweimalige Injektion im Abstand von etwa 24 Stunden) sterben die Tiere nämlich in einem protrahierten Schockzustand, der zudem mit einer Verbrauchskoagulopathie einhergeht. Hämorrhagische Diathese durch akuten Aufbrauch an Gerinnungsfaktoren einer-

seits und Fibrinobstruktion der Endstrombahn andererseits sind typische Befunde beim SSP. Neben einem steilen Abfall der Thrombocyten ist bereits eine bis zwei Stunden nach der Zweitinjektion eine Verminderung von Prothrombin, Faktor VII, VIII und Acceleratorglobulin zu verzeichnen (21).

Unter Berücksichtigung praktisch klinischer Bedürfnisse und der weiten Anwendung von Trasylol in der Klinik interessierte uns insbesondere die Klärung folgender Fragen:

I.) Kann durch frühzeitige Anwendung von Trasylol die Verbrauchskoagulopathie verhindert oder in ihrem Ablauf gehemmt werden?

2.) Wird durch Trasylol die Fibrinobstruktion der Endstrombahn begünstigt oder nicht?

B. METHODIK

B I. Versuchstiere und Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten mit Standardtrockenfutter ernährte Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsgewicht von 3,5 kg. Das Shwartzman-Sanarelli-Phänomen (SSP) wurde mit Endotoxin von E.coli (Fa.Difco) in Kochsalzaufschwemmung ausgelöst, wobei als vorbereitende Injektion 5o Gamma/kg in die Ohrrandvene verabreicht wurden. Der Zeitabstand zur auslösenden Zweitinjektion von 3oo Gamma/kg Körpergewicht betrug 22 bis 24 Stunden.

Um eine jederzeit mögliche Entnahme von arteriellem und zentralvenösem Blut zu gewährleisten, wurde in oberflächlicher Inhalationsnarkose von einem zwei cm langen Hautschnitt an der rechten Seite des Halses je ein Polyaethylenkatheter (Braun-Venenkatheter) in die Arteria carotis und die Vena jugularis der gleichen Seite eingelegt. Das freie Ende dieser Katheter verlief durch eine stumpf angelegte, subcutane Untertunnelung der Haut der rechten Halsseite zum Nacken des Tieres, wo es durch eine Stichinzision der Haut nach außen geleitet wurde. Die Tiere konnten so in wachem Zustand in einen Hasenkasten gesetzt werden. Es wurden zwei Tiergruppen gebildet:

G r u p p e A: (ohne Trasylol) Elf Tiere wurden nicht mit Trasylol behandelt, sondern erhielten als Placebo gleiche Volumina an Ringerlösung.

G r u p p e B: (mit Trasylol) Elf Tiere erhielten Trasylol in einer Anfangsdosierung von 3o ooo KIE/kg (Konz. 2o ooo KIE/ml) *) fünf Minuten vor der auslösen-

*) Wir danken Fa.Bayer für die Bereitstellung des Präparates

den Endotoxingabe. Daran anschließend wurde eine Erhaltungsdosis von 1o ooo KIE/kg u.Stunde in Form einer intravenösen Dauerinfusion in Ringerlösung verabreicht (6 ml/Std. Infusionspumpe Unita, Fa. Braun). Der arterielle Katheter wurde durch Einspülen reiner Ringerlösung (6ml/Std.) offengehalten.

Die Versuchsdauer wurde auf sieben Stunden begrenzt. Tiere, die bis zu dieser Frist nicht verendet waren, wurden durch Pentothal® i.v. getötet. Bei beiden Tiergruppen wurden vor Versuchsbeginn (Zweitinjektion), sowie nach der 1., 3., 5. und 7. Stunde folgende Parameter registriert:

B II.) Gerinnungspotential

Alle Analysen mit Ausnahme des Thrombelastogramms wurden mit Zitratblut (1:1o) durchgeführt:

- Thrombelastographie nach Hartert (14): Vollblut ohne Zusätze.
- Direkte Thrombocytenzählung im Phasenkontrastmikroskop nach der Methode von Feisly und Lüdin (1o).
- Rekalzifizierungszeit: (18). o,3 ml plättchenreiches Zitratplasma wurde im Wasserbad von 37 Grad C eine Minute vorgewärmt und nach Zugabe einiger Kohlepartikel zur Verdeutlichung des Gerinnungseintrittes mit der gleichen Menge m/4o Calciumchloridlösung von 37 Grad rekalzifiziert.
- Partielle Thromboplastinzeit (22). Als Plättchenäquivalent diente "Tachostyptest" (Hormonchemie). Jeweils o,2 ml Zitratplasma und Tachostyptest-Reagenz, das mit Michaelis-Puffer (pH 7,3) im Verhältnis 1:5o verdünnt war, wurden nach Mischung im Wasserbad eine Minute vorgewärmt und wie oben rekalzifiziert.

- Thromboplastinzeit nach Quick (43). Als Reagens diente "Thrombokinase Geigy". Zu o,1 ml vorgewärmtem Zitratplasma wurden o,2 ml des fertigen, vorgewärmten Reagens gegeben.
- Fibrinogenbestimmung nach Clauss (7). Zur Bestimmung diente das mit zwei ml Aqu.dest. aufgelöste "Antithrombinreagens Roche" (8NIH/ml). o,2 ml des fertigen, vorgewärmten Reagens wurde zu der gleichen Menge einer Plasmaverdünnung mit Michaelispuffer (1: 1o) gegeben.
- Antithrombinzeit (2o). Von einer Lösung des "Antithrombinreagens Roche" in 5 ml Aqu.dest. (3,2 NIH pro ml) wurden o,2 ml zu einer gleichen Menge Zitratplasma nach Vorwärmen gegeben.
- Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität auf Fibrinplatten (2).

Die Bestimmungen wurden unmittelbar nach der Blutentnahme durchgeführt. Bei der Durchführung des Quickwertes, der Fibrinogen- sowie Antithrombinbestimmung wurde der Gerinnungseintritt mit dem Koagulometer von Schnittger und Gross automatisch registriert.

B III.) Herz, Kreislauf

- Arterieller Druck: In der Arteria carotis mit der photoelektrischen Druckmeßkammer Z 1o1/67 (Fa.Schwarzer).
- Extremitäten-EKG mit dem "Cardioscript S"-Registriergerät (Fa. Schwarzer).

  Beide Parameter konnten durch Einschaltung eines Multikanal-Großbild-Oszilloskops (Fa.Knott) auch ständig visuell verfolgt werden. Die Druckkammer wurde vor und nach jedem Versuch mit einem Quecksilbermanometer geeicht.
- Blutgasanalysen (jeweils arteriell u. venös): Messung des Blut-pH (Glaselektrode 39o45, Bezugselektrode 39o7o), der O_2-spannung (Clark-Platinelektrode 325814) und der Co_2-Spannung

(Severinhouse-Elektrode 9987100) mit dem Gasanalysator Modell 160 von Beckmann.

B IV.) Histologie

Letztlich wurden die inneren Organe auf das Vorhandensein von F i b r i n t h r o m b e n in der Endstrombahn histologisch untersucht. Die sofort nach dem Tode der Tiere entnommenen Teile der Nieren, Lungen, Leber und Milz wurden in Formol oder Zenker'schem Gemisch fixiert und anschließend über das Zwischenmedium Terpineol in Paraffin eingebettet. Die Nierenschnitte wurden durch die Mitte des Organs quer zur Längsachse gelegt, so daß sie stets einen Markkegel mitenthielten. In den 5 dicken histologischen Schnitten wurde das Fibrin mit der Methode nach Lendrum u. Mitarbeiter (29) dargestellt, wobei die im Originaltext angegebenen Farben zum Teil durch gleichartige deutsche ersetzt wurden. Einen Teil der Schnitte färbten wir auch mit H.E., Azan und der Weigert'schen Fibrinfärbung.

B V.) Testung der Versuchsordnung

Die zuvor beschriebene, umfangreiche Versuchsanordnung (vorbereitende Inhalationsnarkose, Einlegen der Katheter, häufige Blutentnahme u.s.w.) ließ es ratsam erscheinen, eine von dieser Seite her gegebene, Endotoxin- und Trasylol-unabhängige Beeinflussung der Ergebnisse auszuschließen.

Zu diesem Zweck wurde zwei Tieren bei sonst gleichen Versuchsbedingungen anstelle von Endotoxin bzw. Trasylol Ringerlösung gegeben und alle vorbeschriebenen Messungen über einen Zeitraum von sieben Stunden durchgeführt. Das Verhalten der Mittelwerte bei diesen Tieren zeigt Tabelle I (Anlage). Die Konstanz der einzelnen Werte schließt eine methodische Beeinflussung der Ergebnisse durch unsere Versuchsanordnung aus.

Die histologische Untersuchung der Organe zeigte keinerlei pathologische Veränderungen.

B VI.) Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind in den Graphiken als Mittelwerte der zu den verschiedenen Zeitpositionen gemessenen Einzelwerte wiedergegeben. Zur Bestimmung der Signifikanz der Mittelwertsdifferenzen wurde der t-Test (Student) benutzt, die Berechnung erfolgte mit dem Tischrechner Olivetti 101. Die p-Werte wurden aus Standard-Tabellen ermittelt und bei der Schilderung der Ergebnisse in Klammern aufgeführt.

C. ERGEBNISSE

1) Gerinnungsanalysen

Die auffälligste Veränderung innerhalb der frühen Versuchsphase ist der regelmäßig zu beobachtende starke Abfall der Thrombocyten im strömenden Blut. Nach Ablauf einer Stunde können im Mittel nur noch 6o %, in der dritten Stunde noch etwa 35 % des Ausgangswertes gefunden werden. Nach der dritten Stunde verläuft die Kurve des Thrombocytenverbrauchs flacher. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Versuchsgruppe A (ohne Trasylol) und der Gruppe B (mit Trasylol) konnten hierbei nicht gefunden werden. (Abb. 1).

Während die Fibrinogenkonzentration in der ersten Stunde nahezu konstant bleibt, ist danach ein zunehmender Fibrinogenabfall während der gesamten Versuchsdauer zu verzeichnen (Abb.2). Im Mittel werden bei der Gruppe A (ohne Tra-

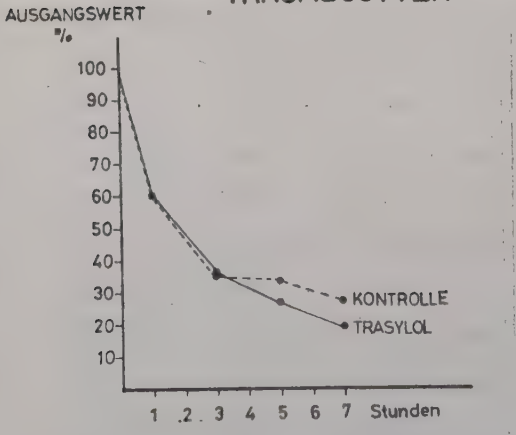

Abb. 1. Verhalten der Thrombocytenzahlen beim SSP.(Mittelwerte).

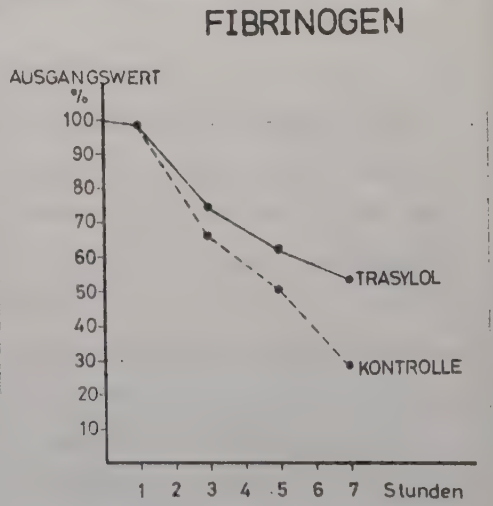

Abb.2. Verhalten des Plasmafibrinogenspiegels beim SSP (Mittelwerte).

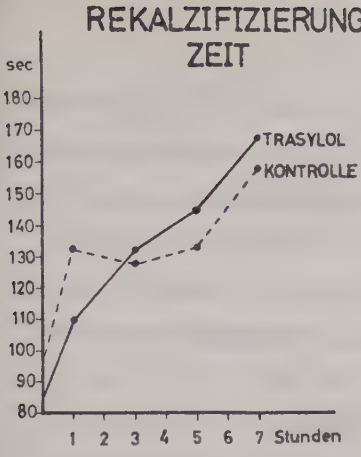

Abb.3. Rekalzifizierungszeit (Mittelwerte).

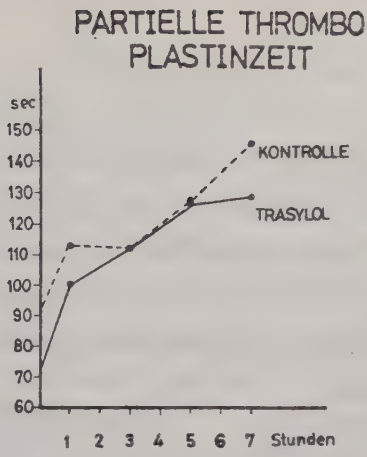

Abb.4. Partielle Thromboplastinzeit (Mittelwerte).

sylol) in der fünften Stunde noch 5o % des Ausgangswertes gefunden, bei Versuchsende nur noch 29 %. Bei den mit Trasylol behandelten Tieren der Gruppe B ist ebenfalls ein Fibrinogenabfall zu beobachten, die Kurve verläuft aber flacher, so daß in der fünften Stunde noch 62 % des Ausgangswertes vorliegen, bei Versuchsende noch etwa 54 %. Der bei Versuchsende gefundene Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht gesichert, da er sich wegen der Absterberate (siehe Abb.15) auf eine nur noch kleine Anzahl von Tieren stützt.

Gleichsinnig verhalten sich in beiden Gruppen die Ergebnisse der R e k a l z i f i z i e r u n g s z e i t (Abb. 3) und der P a r t i e l l e n T h r o m b o p l a s t i n z e i t (Abb. 4), die im Verlaufe des SSP immer länger werden.

Während die Partielle Thromboplastinzeit als Ausdruck eines zunehmenden Defektes an plasmatischen Faktoren (mit Ausnahme des Faktors VII) gewertet werden muß, wird bei der Rekalzifizierung auch die Verringerung der Plättchen und der zunehmende Mangel an Plättchenfaktor 3 miterfaßt. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchstiergruppen kann hier ebenfalls nicht festgestellt werden.

Die Bestimmung der T h r o m b o p l a s t i n z e i t (Q u i c k) zeigt bei beiden Versuchsgruppen eine progrediente Störung im Bereich des Extrinsicsystems der Blutgerinnung: Es kommt zu einer zunehmenden Verlängerung der Reaktionszeiten (Abb. 5). Das Maximum des Anstieges fällt dabei in die Zeit zwischen der ersten und dritten Versuchsstunde ($p < 0{,}01$). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Testgruppen bestehen nicht.

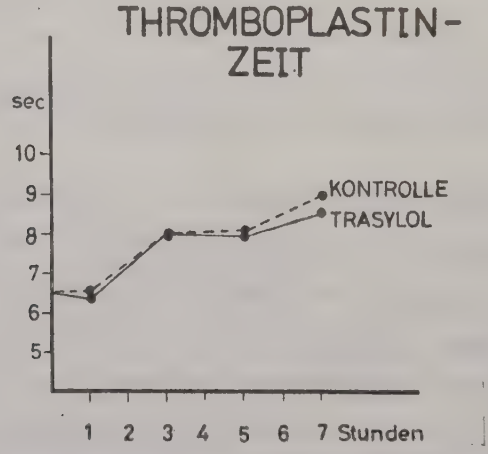

Abb. 5. Thromboplastinzeit n.Quick (Mittelwerte).

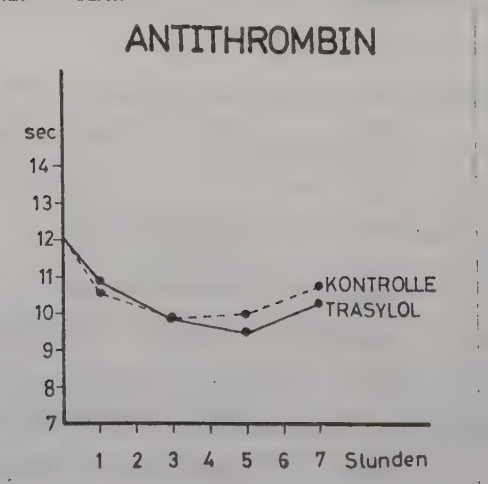

Abb. 6. Verlauf der Antithrombinzeit (Mittelwerte).

Auch das Verhalten der A n t i t h r o m b i n z e i t ist typisch für das SSP: Das Antithrombin-II (Heparin-Cofaktor) als Hemmkörper des Thrombins wird während der Verbrauchskoagulopathie zur Neutralisierung des vermehrt anfallenden Thrombins aufgebraucht. Dazu entsprechend verkürzen sich die Gerinnungszeiten bei diesem Test vor allem in der initialen Phase bis zur 3. Stunde ($p < 0{,}001$). Dies ist in beiden Versuchsgruppen der Fall, ohne daß sichere Unterschiede im Verlauf feststellbar sind (Abb.6).Gegen Versuchsende steigen in beiden Gruppen die Werte wieder an, der Ausgangswert wird jedoch nicht wieder erreicht.

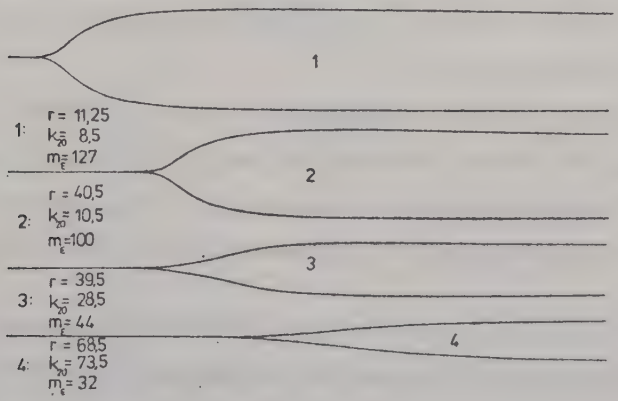

Abb.7. Thrombelastographische Darstellung der Gesamtgerinnung eines Tieres (Nr.11) der Gruppe B (mit Trasylol)
1 = Ausgangswert vor der auslösenden Injektion
2 = Eine Stunde nach, 3 = drei Stunden nach,
4 = sieben Stunden nach der auslösenden Injektion.

Auch das T h r o m b e l a s t o g r a m m liefert eindrucksvolle Bilder für die zunehmende Störung des Blutgerinnungsablaufes in beiden Gruppen (Abb. 7). Innerhalb einer Stunde nach der auslösenden Zweitinjektion kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Reaktionszeit r (Kurve 2 in Abb.7), wie sie in typischer

Weise bei einem Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren der Vorphase, insbesondere der Faktoren VIII und IX, beobachtet werden kann. Auch der Gerinnselaufbau ist gestört, wie aus der verlängerten Koagelbildungszeit k zu erkennen ist. Die Thrombus - elastizität (m_{ϵ}), die als Ausdruck der Plättchenfunktion und der Fibrinogenkonzentration gilt, nimmt ebenfalls ab.
In der dritten Stunde des SSP ist die Reaktionszeit bei den meisten Tieren bereits auf das Zwei- bis Dreifache verlängert. Die Abnahme des m_{ϵ}-Wertes muß bis zur dritten Stunde überwiegend als Auswirkung des Plättchenabfalls gedeutet werden, da die Fibrinogenkonzentration zu diesem Zeitpunkt bei allen Tieren noch oberhalb 2oo mg% liegt und daher eine Beeinflussung der Amplitude noch nicht zu erwarten ist.
Das TEG der Tiere, die die Versuchsdauer bis zur 7. Stunde überlebten, zeigt bei starker Verlängerung der r- und k-Zeit mit deutlicher Verschmälerung der maximalen Amplitude das Vollbild eines kombinierten thrombocytär-plasmatischen Gerinnungsdefektes.

Im TEG findet sich bei beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein Hinweis für eine zusätzliche meßbare Steigerung der f i b r i - n o l y t i s c h e n A k t i v i t ä t im strömenden Blut. Das Plasma von 5 Tieren der Gruppe A (ohne Trasylol), das zu den üblichen Zeitpositionen auf Fibrinagarplatten getestet wurde, zeigte keine gesteigerte Plasminwirkung.
Trotz der schweren Störung im Blutgerinnungsablauf war bei keinem der Versuchstiere äußerlich eine Blutungsneigung zu beobachten.

2) Ergebnisse der Kreislaufüberwachung

Während die Gerinnungsanalysen eine Beeinflussung der intravasalen Verbrauchsreaktion durch Trasylol vermissen lassen, zeigen die Kreislaufgrößen und Blutgasanalysen (Kardiopulmonale Parameter) in beiden Gruppen ein unterschiedliches Verhalten.

Wenige Minuten nach der zweiten Endotoxininjektion steigt bei einigen Tieren beider Gruppen der a r t e r i e l l e B l u t d r u c k kurzfristig an. Nach 6o Minuten findet sich jedoch in der Regel ein deutlicher Blutdruckabfall (siehe Anlage, Tabelle II).

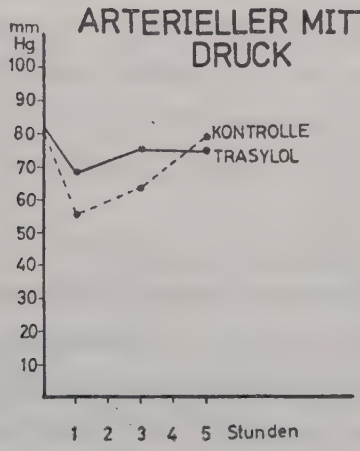

Abb. 8. Verlauf des arteriellen Mitteldruckes (Mittelwerte).

Dabei zeigen beide Gruppen aber ein unterschiedliches Kreislaufverhalten: Die Endotoxininjektion ist bei den Tieren der Gruppe A (ohne Trasylol) von einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes um etwa 25 mmHg gefolgt (Abb.8). Dagegen ist der Blutdruckabfall der mit Trasylol behandelten Tiere um nur 14 mmHg signifikant geringer ausgeprägt ($p < o,o5$). Unter Trasylol erreicht der arterielle Mitteldruck bereits in der dritten Stunde Normalwerte, in der Kontrollgruppe besteht zu diesem Zeitpunkt noch eine signifikante Er-

niedrigung gegenüber dem Ausgangswert ($p < o,o2$).

Schon wenige Minuten nach der auslösenden Injektion zeigen die Tiere beider Versuchsgruppen eine deutliche, mit der Versuchsdauer zunehmende Steigerung der Atemtätigkeit. In der Blutgasanalyse ergeben sich dabei folgende Befunde:

Die a r t e r i e l l e S a u e r s t o f f s p a n n u n g fällt nach der ersten Stunde bei allen Tieren signifikant ab (Abb.9). Der Abfall ist bei den mit Trasylol behandelten Tieren zwischen der 6o. und 18o. Minute besonders deutlich ($p < o,oo1$). Er korreliert somit zeitlich mit dem Maximum des Verbrauches an Fibrinogen, Thrombocyten und dem Maximum der Thromboplastinzeitverlängerung (Abb. 1,2,u.5). Bei einem Vergleich beider Gruppen ergibt sich, daß die Werte der mit Trasylol behandelten Tiere zunehmend stärker abfallen als die der Kontrolltiere, so daß die Mittelwertsdifferenzen in der 7. Stunde signifikant werden ($p < o,o5$).

Die v e n ö s e S a u e r s t o f f s p a n n u n g verhält sich dazu analog (Abb.1o). Bei den Tieren der Gruppe A (ohne Trasylol) fällt der venöse pO_2 schon während der ersten Stunde signifikant ab ($p < o,o2$). Bei den Tieren der Trasylolgruppe liegt auch das Maximum der venösen pO_2-Erniedrigung in der Zeit zwischen erster und dritter Stunde ($p < o,o1$), in der 5. Stunde werden hier signifikant tiefere Werte erreicht als in der Kontrollgruppe ($p < o,o5$).

Der Verlauf der CO_2- S p a n n u n g im arteriellen und venösen Blut spiegelt die beim SSP zu beobachtende Tachypnoe der Tiere wieder (Abb. 11 u.12). Innerhalb der ersten drei Stunden nach Versuchsbeginn fallen in beiden Gruppen arterieller und venöser CO_2-Partialdruck stark ab ($p < o,co1$), wobei in der Kontrollgruppe (A) insgesamt tiefere Werte erreicht werden als in Gruppe

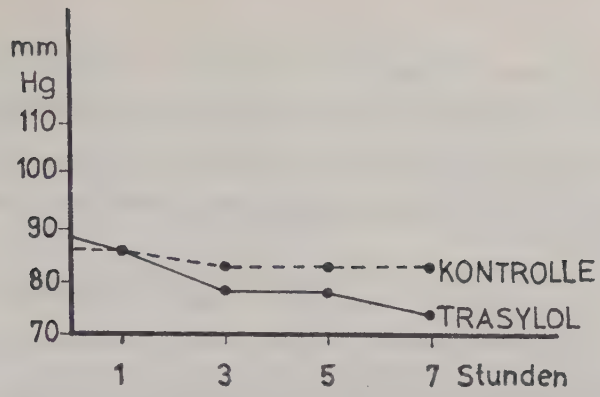

Abb. 9: Arterielle Sauerstoffspannung (Mittelwerte). Stärkere Abnahme bei den mit Trasylol behandelten Tieren.

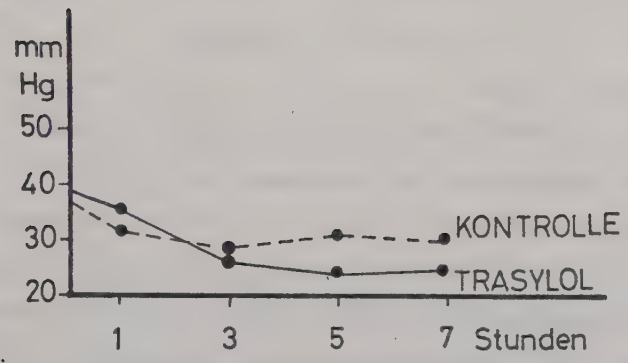

Abb.1o: Venöse Sauerstoffspannung (Mittelwerte). Stärkere Abnahme bei den mit Trasylol behandelten Tieren.

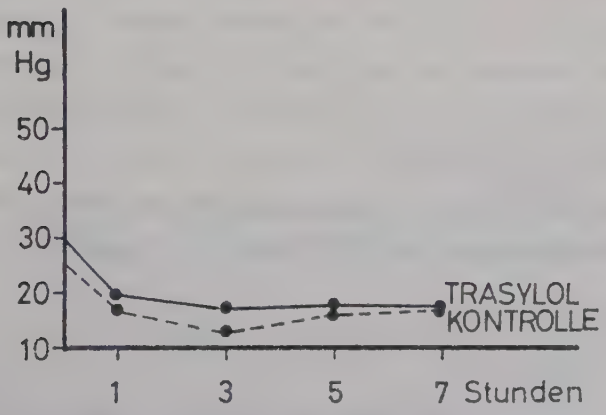

Abb.11: Arterielle CO_2-Spannung (Mittelwerte).Starker Abfall bei beiden Gruppen in der ersten Stunde.

B ($p < 0{,}01$). Bei einigen Tieren dieser Gruppe (Nr.9,17,19,22, siehe Anlage) ist die arterielle CO_2-Spannung in der dritten Stunde auf Werte um 1o mmHg abgesunken. Dieselben Tiere zeigen im gleichen Zeitraum auch einen deutlichen, rasch einsetzenden Fibrinogenabfall.

Die p H - M e s s u n g im arteriellen und venösen Blut zeigt ebenfalls einen Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen (Abb.13 u.14). Während das arterielle pH bei den Tieren der Gruppe A (ohne Trasylol) in der ersten Stunde in den unteren Normbereich absinkt (7,35), ist bei der Gruppe B (mit Trasylol) ein leichter Anstieg des Mittelwertes auf 7,44 zu verzeichnen. So findet sich in der 6o. Minute bei 6 Tieren der Gruppe A ein arterieller pH-Wert unter 7,4o, innerhalb der Gruppe B jedoch nur bei einem Tier. Der venöse pH-Wert verläuft in beiden Gruppen analog dem arteriellen. Somit zeichnen sich die mit Trasylol behandelten Tiere durch eine leichte Verschiebung des Blut-pH-Wertes zum alkalischen Bereich aus, während die Kontrollgruppe eine Verschiebung zum sauren Bereich aufweist. Die Unterschiede sind sowohl in der 1. Stunde ($p < 0{,}05$) als auch in der 3. Stunde ($p < 0{,}02$) signifikant.

Die Ü b e r l e b e n s z e i t der mit Trasylol behandelten Tiere ist im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert. Während fünf Stunden nach der auslösenden Injektion ohne Trasylol nur noch 45 % der Tiere am Leben sind, beträgt der Vergleichswert für die mit Trasylol behandelte Gruppe 63 % (Abb. 15). Die Versuchsdauer von 7 Stunden wird von nur drei Tieren der Gruppe A (=27 %), aber von fünf Tieren der Gruppe B (=45 %) überlebt.

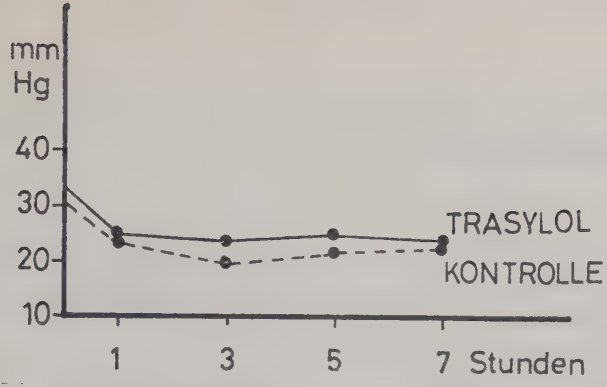

Abb.12: Venöse CO_2-Spannung (Mittelwerte). Den arteriellen Werten analoges Verhalten.

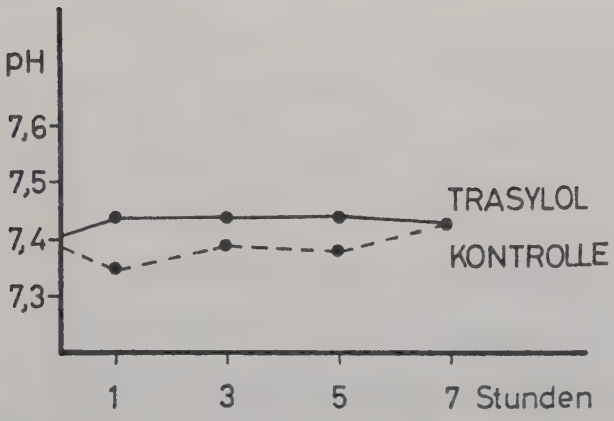

Abb.13: Arterielle pH-Werte (Mittelwerte). Tendenz der Werte bei Gruppe A in den oberen, bei B in den unteren Grenzbereich.

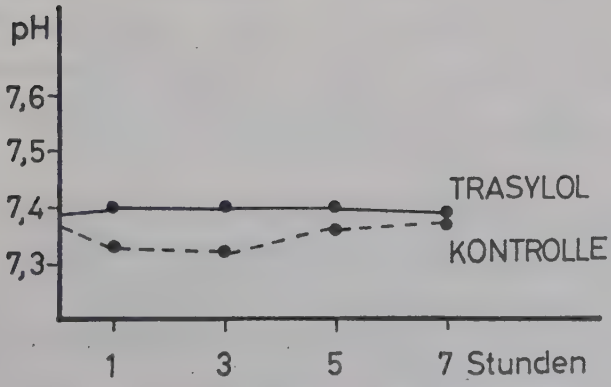

Abb.14: Venöse pH-Werte.Deutlicher Abfall des pH der nicht mit Trasylol behandelten Kontrollgruppe.

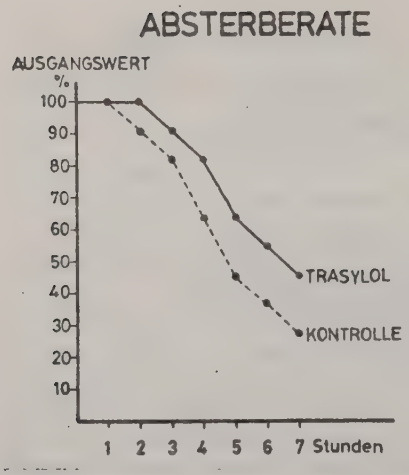

Abb. 15: Absterberate der Tiere während der Versuchszeit. Ordinate: Anteil der noch lebenden Tiere in % des Ausgangswertes.

3) Pathologisch-anatomische Befunde und Histologie

a) Makroskopische Befunde

Die sofort nach dem Tode vorgenommene Obduktion zeigte mit steigender Überlebenszeit der Tiere zunehmende pathologische Befunde. Bei den Tieren, die innerhalb der ersten drei Versuchsstunden starben, waren Nieren, Leber und Milz makroskopisch unauffällig, während sich an den L u n g e n bereits subpleurale, petechiale Blutungen fanden (Tiere 5, 6,24). Bei längerer Überlebenszeit war bei vielen Tieren eine fleckförmige, livide-bläuliche Verfärbung der Lungen zu sehen.

Die N i e r e n der Tiere, die mehr als drei Stunden überlebten, hatten eine weißlich gefleckte Oberfläche. Bei einem Tier der Gruppe A (Nr.21), das sieben Stunden überlebte, fand sich eine beginnende, für das SSP typische Nierenrindennekrose in Form multipler, stecknadelkopfgroßer Herde.

Die L e b e r war bei den meisten Tieren makroskopisch unauffällig, zeigte aber in einigen Fällen diskrete, fleckförmige Abblassungen.

b) Histologische Befunde

Entsprechend dem gerinnungsanalytisch nachgewiesenen Fibrinogenschwund aus dem Plasma finden sich im histologischen Bild intravasale Fibrinniederschläge in allen untersuchten Organen. Sie liegen vorwiegend in Kapillaren, Arteriolen und Venolen, sind aber bei massiver Fibrinablagerung auch in kleineren Arterien und Venen zu finden. Bevorzugt liegen sie im Bereich von Gefäßabgängen. Im histologischen Schnitt stellt sich das Fibrin als schollige, fädige, gelegentlich auch homogen erscheinende Masse dar. Entsprechend dem generalisierten Geschehen sind in der Regel alle vier untersuchten Organe gleichermaßen befallen.

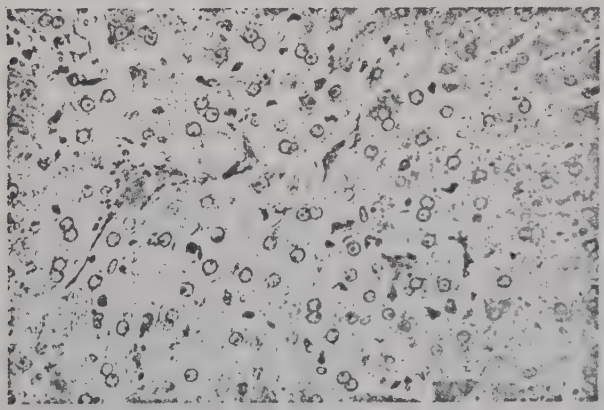

Abb.16: Leber eines Tieres der Gruppe B (Nr.12). Intrasinusoidale Fibrinablagerungen, Erweiterungen der Sinusoide. Am linken Bildrand Leberzellnekrosen mit Karyolyse.

L e b e r : In der Leber findet man das Fibrin zumeist in den Sinusoiden (Abb.16). In den Zentralvenen sitzen die Fibrinpräzipitate in der Regel an der Einmündung eines Sinus dem Endothel auf (Abb.17) und reichen oft mit einem Fortsatz noch in diesen hinein. In der Nachbarschaft der Fibrinthromben sieht man häufig kleine, protoplasmadichte Leberzellen mit pyknotischen Kernen oder Leberzellnekrosen. Herde geschädigter Parenchymzellen sind verstreut über den ganzen Bereich der Leberläppchen zu finden. Dabei lassen sich alle Übergänge von Einzelzellnekrosen über kleine, nekrobiotische Parenchyminseln bis zu Segmentnekrosen und konfluierenden Läppchennekrosen nachweisen.
Die kleineren, nekrobiotischen Leberzellinseln liegen auch oft in der Nachbarschaft erweiterter Sinusoide, deren Inhalt aus fädigen Gerinnseln mit zahlreichen eingeschlossenen Leukocyten besteht (Abb.18). Nicht immer kann in diesen Herden färberisch Fibrin nachgewiesen werden, so daß die Frage offenbleiben muß, ob die Leberzellschädigung immer eine Folge mangelhafter Sauerstoffversorgung nach Fibrinausfall ist, oder ob es sich primär um eine endotoxinbedingte Zellschädigung mit nachfolgender Leukocytenansammlung im entsprechenden Sinusabschnitt handelt.

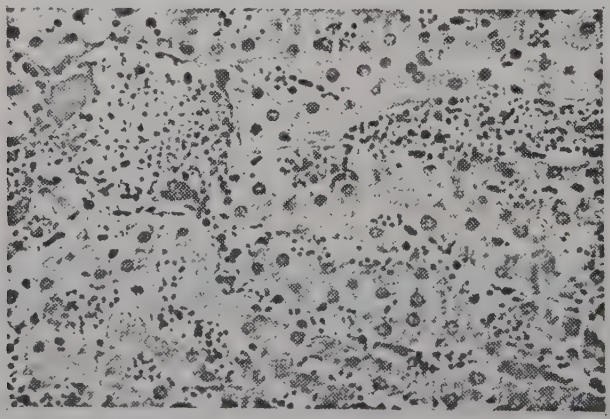

Abb.17: Leber eines Tieres der Gruppe A (Nr.21) Fibrindeposition in der V.centralis an Einmündungen von Sinusoiden.

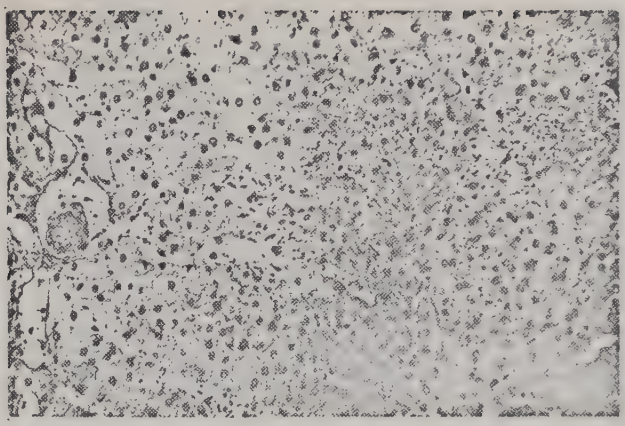

Abb.18: Leber eines Tieres der Gruppe A (Nr.21)
Erweiterte Sinus mit Gerinnseln und Leukocyten in Bezirken nekrobiotischer Leberzellbalken.

L u n g e: In der Lunge (Abb.19) sind besonders die Alveolarkapillaren, Arteriolen und Venolen, aber auch kleine Arterien die Orte des häufigsten Fibrinnachweises. Bei einem Teil der Tiere besteht eine Verdickung der Alveolenwände, im Inneren der Alveolen finden sich Oedem, Alveolarepithelien und gebietsweise Erythrocytenaustritte aus maximal gestauten Alveolarkapillaren.

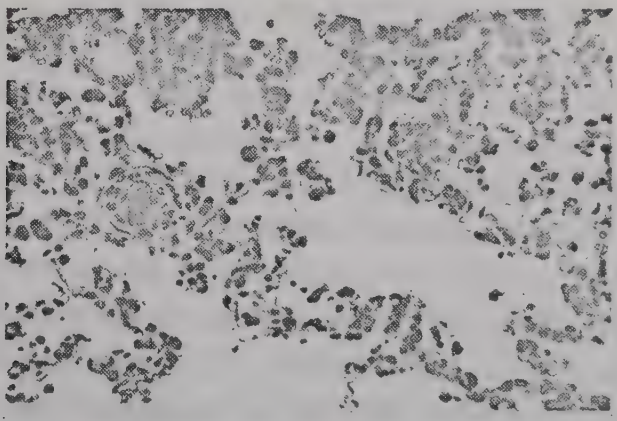

Abb. 19: Lunge eines Tieres der Gruppe B (Nr.25)
Fibrinthromben in Alveolarkapillaren und kleineren Gefäßen der Lunge.

Abb.2o: Milz eines Tieres der Gruppe B (Nr.13). Massive Fibrinthromben in den Sinus der roten Pulpa (Lendrum-Färbung).

M i l z : In der Milz liegen die meisten Fibrinpräzipitate in den Sinus der roten Pulpa, und entsprechend der großen funktionellen Erweiterungsfähigkeit dieser Strukturen sind die Thromben zum Teil sehr groß (Abb.2o). In der weißen Pulpa sind entsprechend dem Fehlen der Sinus größere Thromben nicht zu finden. Bei genauer Durchmusterung der histologischen Schnitte findet man in einigen Fällen jedoch auch wandständige Thromben in der Arteria centralis, den feinen, das Malpighische Körperchen ernährenden Haargefäßen sowie in den Aufzweigungen der Zentralarterie, den Pinselarterien, Hülsen- und Endkapillaren. Diese Endverzweigungen der Zentralarterie scheinen bevorzugt von dem Fibrinniederschlag befallen zu sein. Hier ist Fibrin auch in der Regel dann nachweisbar, wenn die übrigen Bezirke der Milz nur geringfügige Fibrinmengen aufweisen. Im histologischen Schnitt imponieren diese Gefäße dann wie ein orangeroter Kranz um die Milzknötchen.

N i e r e : Die Glomerulumschlingen der Niere sind am massivsten von der Fibrinobstruktion betroffen; bei der Fibrinfärbung treten sie daher schon bei schwächster Vergrößerung als dunkle Punkte hervor. Sehr häufig sind die Vasa afferentia vom Fibrinausfall mitbetroffen (Abb.21), daneben sind Fibrinniederschläge in wechselndem Ausmaß in den Kapillaren von Rinde und Mark anzutreffen.

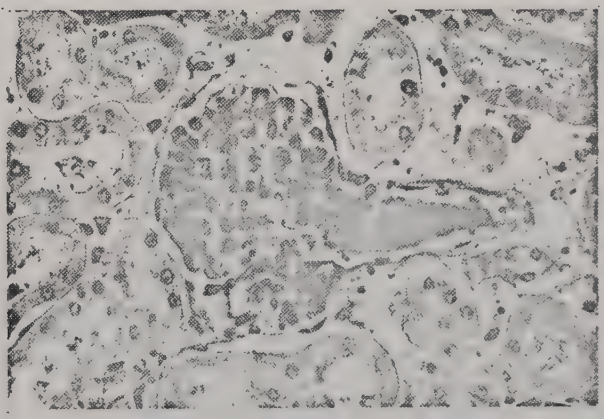

Abb. 21: Nierenausschnitt eines Tieres der Gruppe B (Nr.14).Fibrinniederschläge in Glomerularschlingen und Vas afferens.

Analog der Fibrinobstruktion der Glomerula finden sich Schädigungen des tubulären Apparates, die aber ausschließlich die Rinde betreffen; die Markkanälchen sind intakt. Als häufigster Nephronabschnitt und stets als erster ist der glomerulumnahe Teil des Hauptstückes pathologisch verändert. Bei ausgedehnter glomerulärer Fibrinablagerung sind die Tubuli weit und mit geronnenen Eiweißmassen gefüllt (Abb.22).

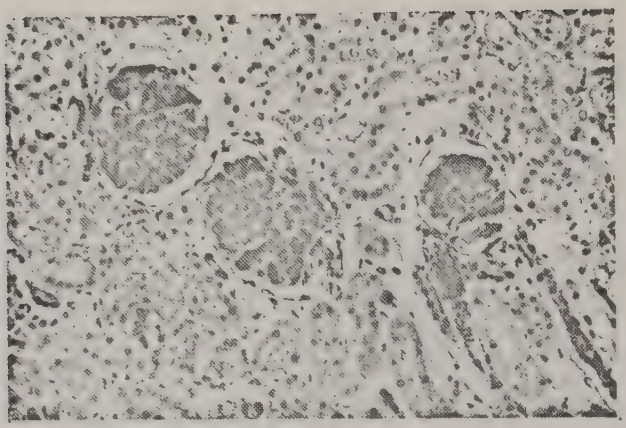

Abb.22: Niere des gleichen Tieres. Fibrinniederschläge in den Glomerulumschlingen, die Tubuli zeigen verschiedene Stadien der Degeneration (siehe Text).

Abb. 23: Vollbild des SSP bei einem Tier der Gruppe A (Nr. 21): Disseminierte kleinste Rindeninfarkte, von Leukocyten abgegrenzt.

Die Schädigung der Kanälchen dokumentiert sich in einer Abflachung des Epithels mit Verlust des Bürstensaumes, pyknotischen oder karyolytischen Kernen und stark verdichtetem oder grobvakuoligem Plasma. In extremen Fällen sieht man eine Ablösung der Zellen von der Basalmembran und einen

völligen Schwund des gesamten Zellbesatzes eines Kanälchenabschnittes.
Bei einem Tier der Gruppe A (Nr.21) besteht der für das Vollbild des SSP typische Befund einer ausgedehnten Infarzierung der kapselnahen Rindengebiete mit dichtem Leukocytenwall (Abb.23).

Da das Ausmaß der Fibrinobstruktion der Glomerulumschlingen beim Einzeltier gut mit dem der übrigen Organe korreliert, liegt es nahe, den Befall der Glomerula als Maßstab für alle übrigen Organe heranzuziehen. Eine derartige q u a n t i t a t i v e B e u r t e i l u n g der Fibrinobstruktion ist deshalb notwendig, um analog zu den übrigen Befunden einen Hinweis auf morphologische Trasyloleffekte zu erhalten.

Es wurde dazu das Vorkommen von Fibrin in den Kapillaranschnitten des einzelnen Glomerulum im fünf μ-dicken histologischen Schnitt beurteilt. Dabei wurde nur das V o r h a n d e n s e i n von Fibrin in den einzelnen Kapillaranschnitten registriert; die Größe des jeweiligen Fibrinpräzipitates, die der individuellen Beurteilung weit mehr unterliegt, blieb unberücksichtigt. Wenn fast alle Kapillaranschnitte eines Glomerulum Fibrin enthielten, so war auch stets die F i b r i n m e n g e im einzelnen Anschnitt entsprechend groß.
Von jedem Tier wurden 1oo Glomerula durchgemustert und den unten aufgeführten fünf Gruppen zugeordnet. Dabei wurden bei jedem Schnitt eine Reihe von Rindensegmenten aus verschiedenen Bezirken von der Kapsel bis zum Mark hin ausgewertet, um topographisch bedingte Unterschiede im Fibrinogenbefall ausschließen zu können .

Bei den meisten Tieren enthielten nämlich die marknahen Glomerula weniger Fibrin als die rindennahen. Die Auswertung der Schnitte erfolgte in Unkenntnis der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit (Blindversuch).

Die Glomerula wurden entsprechend ihrem Fibringehalt in folgende fünf Gruppen eingeteilt:

1.) Alle Kapillaranschnitte eines Glomerulum enthalten Fibrin.

2.) Die Hälfte und mehr aller Kapillaranschnitte eines Glomerulum enthalten Fibrin.

3.) Weniger als die Hälfte der Kapillaranschnitte eines Glomerulum enthalten Fibrin, jedoch stets mehr als drei.

4.) Lediglich ein bis drei Kapillaranschnitte enthalten Fibrin.

5.) In keinem der Kapillaranschnitte eines Glomerulum ist Fibrin nachweisbar.

Der prozentuale Anteil der auf diese Gruppen entfallenden Glomerula ist in Tabelle V (Anlage) sowie in Abb. 24 wiedergegeben.

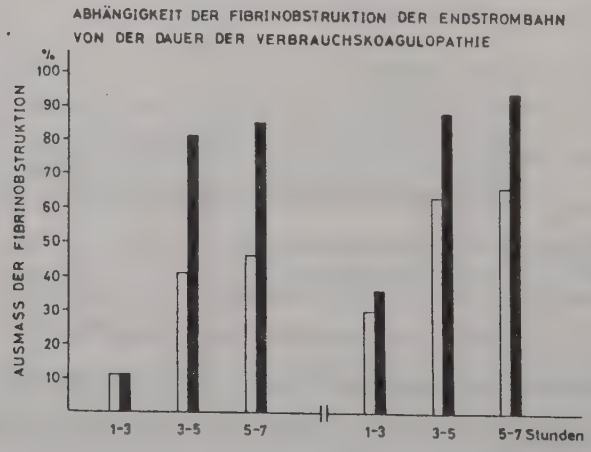

Abb.24: Fibrinbefall der Glomerula in Abhängigkeit von der Überlebenszeit der Tiere, gemessen an der prozentualen Häufigkeit der Glomerula, die in allen Kapillaranschnitten (=Gruppe I, erste drei Säulenpaare) bzw.in mehr als der Hälfte der Kapillaranschnitte (=Gruppen I u.II, letzte drei Säulenpaare) Fibrin enthalten.(Mittelwerte).
□ = ohne Trasylol; ■= mit Trasylol

Die Abbildung zeigt, daß Tiere, die die auslösende Injektion nur kurze Zeit (1-3 Stunden) überlebten, auch nur geringe Fibrinablagerungen in den Glomerula aufweisen (dargestellt an der Häufigkeit von Glomerula der Gruppe 1 und 2). Der glomeruläre Apparat dieser Tiere ist noch intakt, das Tubuluslumen hat normale Weite und enthält kein Eiweiß. Auch in den übrigen Organen ist nur wenig Fibrin nachweisbar. Tiere der Gruppe A und B zeigen hier praktisch keine Unterschiede.
Bei längerer Überlebenszeit der Tiere beider Gruppen finden sich - besonders von der dritten Stunde an - zunehmend mehr Fibrinthromben in den Glomerulumschlingen, die mit dem Ausmaß des Fibrinogenabfalls korrelieren. Auch die beschriebenen Tubulusschäden nehmen zu, ebenso ist der Fibrinbefall der übrigen Organe deutlicher.
Das Ausmaß der Fibrinobstruktion bei beiden Tiergruppen steht somit in engem Zusammenhang mit der Überlebenszeit der Tiere, d.h. der Dauer der Verbrauchskoagulopathie. Über den reinen Zeitfaktor hinaus bestehen aber deutliche Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen:

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Befunde bei jeweils einem Tier der Gruppe A und B (Tiere 13 und 16), die beide eine schleichende Verlaufsform mit nur geringer Störung des Gerinnungssystems und entsprechend geringem Fibrinogenabfall zeigen. Beide Tiere überleben die Versuchszeit von sieben Stunden. Bei dem mit Trasylol behandelten Tier ist histologisch die Fibrinobstruktion jedoch stärker ausgeprägt als bei dem Kontrolltier. Diese Beobachtung veranlaßte uns, jeweils zwei Tiere der Gruppen A und B gegenüberzustellen, die etwa gleich lange überlebten und während des Versuches vergleichbare Gerinnungsverläufe zeigten.

Neun Tierpaare konnten zu diesem Vergleich herangezogen werden, die beiden restlichen Paare waren wegen der längeren Überlebenszeit der Trasylol-behandelten Tiere nicht zu verwerten. Tabelle VI (Anlage) und Abbildung 25 zeigen, daß die Glomerula aller mit Trasylol behandelten Vergleichspartner stärker mit Fibrin beladen sind als die der Tiere ohne Trasylol. Auch die Lungen zeigen bei ihnen eine vermehrte Fibrinobstruktion der kleinsten Gefäße.

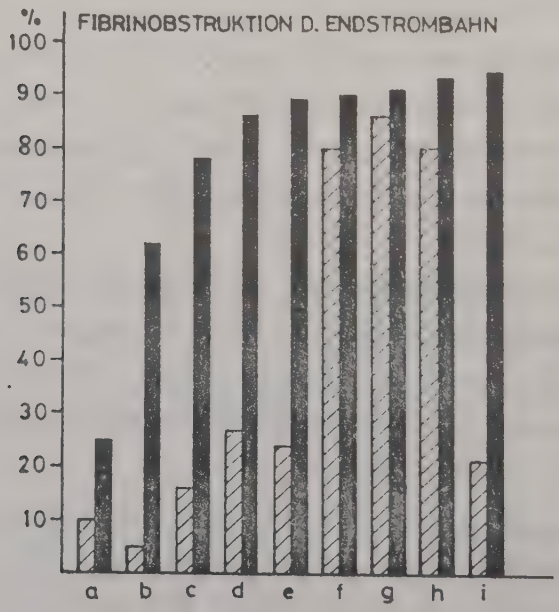

Abb.25 : Paarweise (a-i) Gegenüberstellung vergleichbarer Tiere mit und ohne Trasylol. Ordinate: Prozentualer Anteil der Glomerula, die in allen Kapillaranschnitten (=Gruppe I, erste drei Säulenpaare) bzw. in mehr als der Hälfte der Kapillaranschnitte (=Gruppen I u.II, letzte drei Säulenpaare) Fibrin enthalten. (Mittelwerte). □ = ohne Trasylol; ■ = mit Trasylol

D. DISKUSSION

Bei der Pathogenese des tierexperimentellen SSP und dessen Äquivalent in der menschlichen Pathologie, dem septischen Schock, sind zwei Mechanismen von Bedeutung: Die Aktivierung des Gerinnungssystems auf der einen, die Beeinträchtigung der Kreislaufsituation auf der anderen Seite. Da nach LASCH (23) das Ausmaß der intravasalen Gerinnung direkt von der Kreislaufsituation abhängig ist, Trasylol aber eine Substanz ist, der in beiden Bereichen eine Wirksamkeit zugeschrieben wird, schien uns das SSP für die Beurteilung der Trasylolwirkung geeignet. Wir begrenzten dabei die Versuchsdauer auf sieben Stunden, da nach den Beobachtungen anderer Autoren sowohl die Veränderungen innerhalb des Gerinnungssystems (21) als auch die Beeinflussung der Kreislaufsituation (47) innerhalb dieser Zeit ein Maximum erfahren.

Die frühesten Veränderungen innerhalb des Gerinnungssystems betreffen die Thrombocyten. Der in beiden Gruppen gleich starke Abfall der Plättchen innerhalb der ersten Stunde kann als Zeichen einer initialen Hyperkoagulabilität betrachtet werden. Über den zugrunde liegenden Trigger-Mechanismus sind unterschiedliche Aussagen gemacht worden: HOROWITZ et al. (17) nehmen eine dosisabhängige Aktivierung des Plättchenfaktors-3 unter der Endotoxineinwirkung in vivo an. STETSON (53) konnte schon 3o Minuten nach einer Endotoxininjektion eine Verklumpung der Thrombocyten im Kapillarbett der Lungen feststellen, sah aber keinen direkten Effekt des Endotoxins auf diese Zellen in vitro. So liegt es nahe, die frühe Plättchenaggregation als die Folge einer Einwirkung von Thrombinspuren, die schon bald an der Gefäßwand nach Frei-

setzung von Gewebsthromboplastin entstehen (26), im Sinne einer "viskösen Metamorphose" zu deuten. Für diese Annahme spricht auch der frühzeitige, innerhalb der ersten Stunde beginnende Abfall der Thrombinzeit in unseren Versuchen.
So erklärt es sich, warum Trasylol, das auch in maximaler Konzentration nicht als Antithrombin wirksam ist (9) , den Abfall der Plättchen in der Gruppe B nicht verhindern kann. Auf der anderen Seite scheint nach SCHNEIDER und Mitarbeitern (5o) eine durch Trasylol selbst verursachte Plättchenaggregation in den Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden können, ohne Bedeutung zu sein.

Allerdings kann durch alleinige Infusion von Präparaten mit Plättchenfaktor-3-Aktivität die intravasale Gerinnung nicht in Gang gesetzt werden (38); Thrombocytenaggregation und Freisetzung des Plättchenfaktors-3 sind somit nicht die einzigen Ursachen bei der Auslösung des Phänomens:
Endotoxin wird vom RES aufgenommen (5) und blockiert dort die Clearance der in der Peripherie aktivierten Gerinnungsfaktoren (28). Die negative Beeinflussung des Kreislaufes durch Endotoxin beinhaltet darüberhinaus ein Minderangebot von Blut an das RES, so daß schon auf diesem Wege das Gleichgewicht der Hämostase in Richtung Hyperkoagulabilität verschoben wird.

Auch eine Aktivitätszunahme des kontaktsensiblen Hagemann-Faktors unter Endotoxin wird beschrieben (45). Ursache hierfür könnte die unter der Endotoxineinwirkung beobachtete stärkere Benetzbarkeit der Gefäßintima sein (37).
Eine Übersicht über eine Reihe weiterer Mechanismen, die bei der Auslösung des SSP durch Endotoxin von Bedeutung sind, finden sich

in einer Arbeit von RATNOFF (44). Wahrscheinlich lösen sie in ihrer Gesamtheit die diffuse intravasale Verbrauchsreaktion aus.

Zahlreiche Hinweise in der Literatur lassen es nützlich erscheinen, Trasylol zur Behandlung derartiger Zustandsbilder einzusetzen. Postoperative Gerinnungsuntersuchungen veranlaßten OLSSON und NORDSTRÖM (4o) erstmalig zu der Vermutung, daß Trasylol neben seiner plasminhemmenden Wirkung zusätzlich in den Gerinnungsprozeß eingreifen müsse:
Sie fanden einen postoperativen Abfall des Heparin-Cofaktors im Blut, der - wie die Hemmbarkeit dieses Effektes durch Heparin zeigte - die Folge einer intraoperativen Einschwemmung von thromboplastischem Material in die Blutbahn war. Unter prophylaktischer Trasylolgabe dagegen blieb der Spiegel konstant. Die Schlußfolgerung hieraus, Trasylol habe einen gerinnungshemmenden Effekt, fand im Tierversuch insofern eine Bestätigung, als die Vorbehandlung mit Trasylol oder Heparin die Ausbildung makroskopisch sichtbarer Thromben im Gefolge einer intravenösen Thromboplastininjektion verhütete (39).

Verschiedene Angriffspunkte des Trasylol innerhalb des Gerinnungssystems wurden aufgezeigt: BLOMBÄCK und Mitarbeiter (4) verlegten nach Versuchen in einem Dreiphasen-Thrombingenerationstest den Wirkort von Trasylol vor die endgültige Prothrombin-Thrombin-Umwandlung. Dementsprechend fand AMRIS (1) keinen Effekt des Trasylol auf die Plasmathrombinzeit. Die Verlängerung der Partiellen Thromboplastinzeit und der Reaktionszeiten im Thromboplastingenerationstest sprachen aber für eine Hemmwirkung des Trasylol im Bereich der Gerinnungsvorphase, jedoch nur in dreifacher Höhe der sonst üblichen Dosierung.

HERRSCHLEIN und STEICHELE (15) stellten eine Hemmung der Kontaktaktivierung des Faktors XII in den Vordergrund, ein Befund, der von MARX (33) nicht bestätigt wurde. Neuere Arbeiten dagegen (42) betonen die ausschließliche Wirksamkeit von Trasylol in diesen frühesten Stufen des Intrinsic-Systems: Hemmung der Kontaktaktivierung des Faktors XII sowie dessen Einwirkung auf Faktor XI, Inhibition des Faktors IX bei hohen Konzentrationen. MARX (33) faßte die verschiedenen, in vitro zu beobachtenden Effekte des Trasylol in Abhängigkeit von seiner Konzentration wie folgt zusammen.

Trasylol wirkt:

- stark als Hemmstoff der Plasminbildung und -wirkung in Konzentrationen von 1o bis 1oo KIE/Ansatz.
- viel schwächer in der Vorphase der Gerinnung als Hemmstoff der Thromboplastinbildung (5o bis 25o KIE/Ansatz).
- noch schwächer als Hemmstoff der aktiven Blut- oder Gewebsthrombokinase (25o bis 4ooo KIE/Ansatz).
- Trasylol zeigt keinen Effekt gegen die Wirkung des Thrombins.

In Übereinstimmung zu den letzten beiden Punkten fanden DUBBER et al. (9) keine Wirkung von Trasylol auf die Einphasen-Prothrombinzeit und die Thrombinzeit in Dosen von 5ooo KIE/ml Testansatz.

Bei der von uns gewählten, *) extrem hohen Dosierung von 3o ooo KIE/kg Körpergewicht initial und 1o ooo KIE pro kg und Stunde als Erhaltungsdosis fanden wir keinen sicheren Hinweis für eine Hemmung der in vivo-Gerinnung:

Der Thrombocytenabfall, die Verlängerung der Rekalzifizierungszeit, der Partiellen Thromboplastinzeit und der Thromboplastinzeit sowie der Verlauf des Thrombelastogramms sprechen dafür, daß in beiden Gruppen alle Schritte von der Vorphase der Gerinnung

*) Wir danken Herrn Prof.Kaller, Bayerwerke, für die freundliche Beratung in dieser Frage.

bis zur Thrombinformation gleichartig ablaufen. Trotzdem fällt der Fibrinogenspiegel der Trasylol-behandelten Tiere etwas weniger steil ab. Da Trasylol nicht als Antithrombin wirksam wird, könnte als mögliche Erklärung dafür die Erhaltung der Antithrombin-I-Funktion des schon gebildeten Fibrins durch das Antifibrinolytikum Trasylol herangezogen werden, wie es in anderem Zusammenhang schon von DICK und Mitarbeitern (8) beschrieben wurde. Das während des Gerinnungsvorganges an die Fibrinoberfläche adsorbierte Thrombin kann infolge der Fibrinolysehemmung nicht mehr in den Kreislauf freigesetzt werden und die Fibrinogenumwandlung beschleunigen. Aus derartigen Überlegungen heraus wurde Trasylol auch zur Thromboembolieprophylaxe eingesetzt (8).
Der vieldiskutierte antithromboplastische Effekt von Trasylol konnte i n v i v o bisher aber nicht überzeugend erwiesen werden.
So sahen GORMSEN und JOSEPHSEN (11) nach i.v.Injektion von 4oo ooo KIE Trasylol keine hierfür sprechenden Veränderungen im Thrombelastogramm, Thromboplastingenerationstest und der Partiellen Thromboplastinzeit.
AMRIS (1) dagegen fand nach ähnlicher Dosierung eine Normalisierung der Zeiten des Thromboplastingenerationstests bei hyper - koaglen Zuständen, DUBBER et al. sogar schon nach Verabreichung von 1oo ooo KIE (9). Diese widersprüchlichen in-vivo-Befunde versuchten HABERLAND et al. (12) teilweise auf eine unterschiedliche Blutentnahmetechnik zurückzuführen. Da Trasylol vorwiegend die Kontaktaktivierung hemmt, könnten die Untersuchungsergebnisse durch eine jeweils unterschiedliche Aktivierung bei der Blutentnahme beeinflußt werden. Aus gleichen methodenkritischen Überlegungen halten PRENTICE und Mitarbeiter (42) auch den Thromboplastingenerationstest zur Beurteilung der Trasylolwirkung für ungeeignet.

Die von uns verwendeten gerinnungsanalytischen Untersuchungsmethoden sind in ihrer Empfindlichkeit den Einzelfaktoranalysen sicher unterlegen. Trotzdem läßt sich die eingangs von uns gestellte Frage eines wirksamen koagulationshemmenden Effektes von Trasylol bei der Verbrauchskoagulopathie eindeutig verneinen. Dagegen unterstützen unsere Ergebnisse den von MARX (33) geäußerten Verdacht, daß eine Trasylolmedikation neben der erwünschten antiembolischen Wirkung (im Sinne der Erhaltung der Antithrombin-I-Funktion des Fibrinogens) den Nachteil haben könne, intravasale Fibrinausfällungen zu "härten". Das geht besonders aus unseren histologischen Befunden hervor, wo unter Trasylol die intraglomerulären Fibrinablagerungen deutlich stärker ausgeprägt sind als bei der nicht behandelten Kontrollgruppe (A). Auch die Fibrindeposition in den übrigen Organen ist vermehrt.

Bei fünf Tieren der Kontrollgruppe A, deren Plasma auf Fibrinagarplatten getestet wurde, fanden sich zwar keine Hinweise für eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität im strömenden Blut; frühere Autoren haben auch nie eine Begleitfibrinolyse bei dem SSP des Kaninchens finden können (21,23,34). Trotzdem sind wir der Auffassung, daß der vermehrte Fibrinnachweis in unserer Versuchsgruppe B die Folge einer Fibrinolysehemmung durch Trasylol ist:
Die Plasmineinwirkung auf Fibrin und Fibrinogen läßt Spaltprodukte entstehen, die mit immunchemischen Methoden im strömenden Blut nachweisbar sind. STEICHELE und HERRSCHLEIN (52) konnten bei mehreren Fällen von septischem Abort mit Verbrauchskoagulopathie derartige Bruchstücke nachweisen, ohne daß im Gesamtblut eine fibrinolytische Aktivität zu finden war. Somit scheint die

Fibrinolyse überwiegend lokal an den Orten der Fibrinablagerungen abzulaufen.

Unsere Befunde weisen in die gleiche Richtung, zumal vermehrte Fibrinmengen unter der Therapie mit dem Antifibrinolyticum Trasylol gerade in den Organen besonders deutlich wurden, die für ihren hohen Gehalt an Aktivatoren des fibrinolytischen Systems bekannt sind, nämlich Niere und Lunge. Auch HUTH und LASCH (19) fanden in einem ähnlichen Modell (Fettembolie) eine Betonung der Folgen intravasculärer Gerinnung durch Trasylol. BELLER und Mitarbeiter (3) konnten zeigen, daß eine Infusion von Thrombin gemeinsam mit Trasylol oder synthetischen Antifibrinolytica zu Fibrinablagerungen in den Glomerula von Kaninchen führt, während die Infusion der Substanzen einzeln ohne Effekt bleibt.

Diese und unsere eigenen Ergebnisse lassen es problematisch erscheinen, Fibrinolyseinhibitoren bei intravasalen Gerinnungsprozessen einzusetzen, da sie die reaktive Fibrinolyse als eine sinnvolle Gegenregulation des Organismus unterbinden (30-32).

Obwohl Trasylol die intravasalen Gerinnungsvorgänge in unseren Versuchen nicht hemmen konnte und die Fibrinablagerungen in der Endstrombahn sogar begünstigte, zeigen Trasylol-behandelte Tiere eine Tendenz zu längerer Überlebenszeit in den Anfangsstadien der DIG. Es liegt nahe, hier kreislaufbedingte Faktoren anzunehmen.

Die Untersuchung der Kreislaufgrößen brachte, noch einmal kurz zusammengefaßt, folgende Ergebnisse:

- Unter Trasylol erfolgt nach Verabreichung der auslösenden Endotoxindosis ein geringerer initialer Blutdruckabfall.

- Die pH-Messung zeigt besonders innerhalb der ersten drei Stunden eine deutliche Verschiebung der Werte in Richtung Azidose bei der Kontrollgruppe A (ohne Trasylol). Unter Trasylolbehandlung liegen die Werte dagegen am oberen Normbereich.
- Die Kohlensäurespannung im arteriellen und venösen Blut fällt in beiden Versuchsgruppen während der ersten drei Stunden stark ab, wobei unter Trasylol jedoch nicht so tiefe Werte erreicht werden wie in der Kontrollgruppe.
- Der O_2-Partialdruck im arteriellen und venösen Blut fällt unter Trasylol progredient und stärker ab als bei Tieren der Kontrollgruppe.

Die schockauslösende Wirkung der Endotoxine ist ein komplexer Vorgang. Über den Eingriff in den Gerinnungsmechanismus hinaus haben Endotoxine teils direkte teils indirekte vaskuläre An - griffspunkte:
ZWEIFACH (56) beschrieb eine veränderte Ansprechbarkeit der Gefäße auf Katecholamine nach der Injektion größerer Dosen Endotoxin; nach einer kurzfristigen Phase vaskulärer Hyperreaktion wurden die terminalen Gefäße zunehmend refraktär gegen die Wirkung dieser Überträgersubstanzen. Stagnation des Blutes in erweiterten Kapillaren und Venen war die Folge. ROSENBERG und Mitarbeiter (46) konnten darüberhinaus eine vermehrte Katecholaminkonzentration des Blutes im frühen Endotoxinschock aufzeigen. In Übereinstimmung mit diesen Autoren sahen wir bei den Tieren, deren Blutdruckwerte zwischen den üblichen Zeitpositionen registriert wurden, eine frühe Phase (die ersten 15 Minuten) mit Blutdruckanstieg, die der späteren Phase der Blutdruckdepression voranging.

Die hämodynamischen Veränderungen unter Endotoxin werden zum Teil auch über das System der vasoaktiven Kinine (Bradykinin,

Kallidin) in Gang gesetzt. Hierbei handelt es sich um blutdrucksenkende, basische Polypeptide, die aus ihren Vorstufen (Kiniogene) durch aktive Kallikreine freigesetzt werden. Dieses System kann über zwei Wege aktiviert werden (6): Durch Einwirkung von Plasmin sowie durch direkte Einwirkung des aktivierten Faktors XII. MEYER (36) konnte beim Endotoxinschock des Hundes eine Beteiligung des Kininogensystems wahrscheinlich machen: Innerhalb von 3o Minuten nach der Endotoxininjektion fiel der Plasmakininogenspiegel ab, was durch Trasylol in seiner bekannten Eigenschaft als Plasmin-Trypsin-Kallikrein-Inhibitor verhindert wurde.

Wir führen daher den geringeren Blutdruckabfall bei unserer mit Trasylol behandelten Versuchsgruppe zum Teil auf eine Hemmung der Kininbildung zurück. Trasylol hat aber davon unabhängig eine direkte kreislaufördernde Wirkung (12) insofern, als durch die Förderung des Blutrückflusses Durchblutungsverminderungen verhindert werden können. Trasylol kann auf diese Weise zur Stabilisierung des Kreislaufes in der Frühphase des Endotoxinschocks, die durch eine akute Verminderung des venösen Rückstromes gekennzeichnet ist (25), beitragen.

Auch die Ergebnisse der CO_2-Bestimmung und der pH-Messung betonen diese günstige Kreislaufwirkung des Trasylol: Obwohl bei beiden Versuchstiergruppen die arterielle CO_2-Spannung eine alveoläre Hyperventilation anzeigt, stellt sich bei der Gruppe A (ohne Trasylol) eine meßbare, wohl metabolisch bedingte azidotische Stoffwechsellage ein, die durch Trasylol verhindert werden kann (Gruppe B).

Andererseits sinkt aber der arterielle O_2-Druck als Parameter für die Oxygenierung des Blutes in der Lunge bei den Tieren der Gruppe B (mit Trasylol) stärker ab als bei den Kontrolltieren. Dies geht zeitlich mit dem Maximum des Fibrinogen-

abfalls (1. bis 3. Stunde) konform und wird durch die bei den Tieren der Gruppe B (mit Trasylol) verstärkte Fibrinobstruktion der alveolären Kapillaren erklärbar. Die Konstellation der Blutgaswerte zeigt demnach die typischen Befunde einer z i r k u l a t o r i s c h e n V e r t e i l u n g s s t ö r u n g (Hypoxämie ohne Hyperkapnie).
Deren Folgen können durch die kreislaufördernde Wirkung von Trasylol während unserer Versuchsperiode i n i t i a l wohl teilweise kompensiert werden. Für die Spätprognose der Verbrauchskoagulopathie - in einer Phase zunehmender Mikrozirkulationsstörung (25) - ist jedoch die durch Trasylol induzierte vermehrte Fibrinobstruktion der Lunge und anderer Organe mit Absinken der pO_2-Werte und der daraus resultierenden Organschäden von entscheidender Bedeutung.

Unsere Untersuchungen lassen die eingangs gestellten Fragen demnach wie folgt beantworten:

1. Trasylol ist nicht in der Lage, eine Verbrauchskoagulopathie zu verhindern oder in ihrem Ablauf zu hemmen.
2. Durch Trasylol wird die Fibrinobstruktion der Endstrombahn begünstigt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Anläßlich verschiedener Hinweise in der Literatur für eine antithromboplastische Wirkung des Trasylol in vitro wurde anhand des tierexperimentellen SSP des Kaninchens untersucht, ob eine frühzeitige Verabreichung hoher Trasyloldosen den Ablauf intravasaler Gerinnungsprozesse beeinflussen kann.

Dabei konnte bei einer Gruppe von 11 Tieren gerinnungsphysiologisch kein wirksamer koagulationshemmender Effekt gegenüber einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Andererseits zeigten die histologischen Untersuchungen einen vermehrten Fibrinbefall der Endstrombahn unter Trasylol; dieser Effekt wurde über eine Hemmung der reaktiv gesteigerten fibrinolytischen Aktivität durch den Fibrinolysehemmer erklärt. Als Ausdruck einer verstärkten Fibrinobstruktion der alveolären Kapillaren war unter Trasylol ein progredienter Abfall des arteriellen pO_2 zu verzeichnen, so daß die Blutgaswerte der Trasylol-behandelten Tiergruppe schon frühzeitig das Bild einer zirkulatorischen Verteilungsstörung zeigten. Über eine Stabilisierung des Kreislaufes in der Frühphase des SSP konnte Trasylol jedoch die Ausbildung einer metabolisch bedingten azidotischen Stoffwechsellage verhindern und damit die Überlebenszeit der Tiere in den Anfangsstadien der DIG verlängern.
Da aber für die Spätprognose der Verbrauchskoagulopathie die zunehmende Störung der Mikrozirkulation entscheidend wird, erscheint die Anwendung von Trasylol problematisch.

F. ANLAGE : Tabellenanhang

TABELLE I. MITTELWERTE DER KONTROLLVERSUCHE

	Ausgangsw.	1. Stunde	3. Stunde	5. Stunde	7. Stunde
Thrombocyten	301 000	299 000	373 000	296 000	281 000
Rekalcifizierung (sec)	79	74	79	79	87
Quickwert (sec.)	6,25	6,25	6,37	6,35	6,35
Antithrombinz (sec.)	11,75	11,75	11,5	11,25	11,5
P.T.T. (sec.)	70	75	67	68	72
Fibrinogen (mg%)	345	340	350	345	360
RR arteriell	85/70	87/77	89/78	92/80	86/80
PH arteriell	7,42	7,39	7,41	7,43	7,46
PH venös	7,34	7,35	7,34	7,41	7,40
PO_2 arteriell	82	80	75	76,5	78
PO_2 venös	38	–	28	29,5	33,5
PCO_2 arteriell	28,7	26	26,2	25,5	27,5
PCO_2 venös	36	34	33	33	33
TEG: r (min.)	12,75	–	12,75	12,0	–
TEG: k (min.)	5,75	–	5,5	6,0	–
TEG: α (mm.)	61,5	–	57,5	61,0	–

TABELLE II. ART. DRUCKWERTE

	Tier	Ausgangsw.	1. Std.	3. Std.	5. Std.	7. Std.
GRUPPE A	5	75/60	58/40	–	–	–
	6	78/63	–	–	–	–
	7	115/100	58/45	75/63	103/90	–
	9	112/90	75/58	88/72	115/108	–
	16	97/75	65/45	50/35	50/38	45/30
	17	79/65	44/31	52/40	–	–
	19	75/55	77/55	80/62	–	–
	20	95/83	55/43	52/38	–	–
	21	90/75	66/58	79/67	80/68	66/57
	22	88/70	65/42	78/62	–	–
	23	83/70	62/50	90/76	76/62	85/69
GRUPPE B	10	68/38	45/–	65/50	58/40	50/30
	11	97/83	65/52	83/75	90/83	90/81
	12	–	57/45	65/55	68/58	–
	13	100/83	85/68	78/63	85/75	95/80
	14	80/66	68/52	88/76	–	–
	23	90/78	73/57	93/77	85/70	–
	24	118/105	113/95	–	–	–
	25	95/77	65/48	95/82	100/90	105/91
	27	93/80	75/58	78/57	–	–
	30	78/65	68/55	80/67	78/68	90/82
	31	85/72	88/80	102/90	–	–

TABELLE III. GERINNUNGSPARAMETER
VOR, SOWIE 1,3,5 und 7 STUNDEN NACH 2. ENDOTOXINGABE

TIER-NR.	Thromboc.(%)					Rekalzifiz.(sec.)					P.T.T.(sec.)					Fibrinogen(%)					Quick (sec.)					Antithromb.(sec.)				
	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7
5	100	56	-	-	-	75	90	-	-	-	53	64	-	-	-	100	92	-	-	-	7,2	7,2	-	-	-	14,2	11,5	-	-	-
6	100	77	-	-	-	90	185	-	-	-	61	95	-	-	-	100	95	-	-	-	6,2	6,5	-	-	-	11,5	10,7	-	-	-
7	100	72	51	33	-	81	77	93	140	-	77	56	75	112	-	100	100	84	55	-	6,7	6,5	7,5	8,7	-	11,2	9,7	9,5	10,7	-
9	100	44	45	43	-	77	71	-	-	-	45	61	-	-	-	100	96	-	63	-	5,5	6,0	-	7,7	-	12,7	12,2	-	9,0	-
10	100	59	55	50	42	88	107	113	116	-	82	95	110	115	-	100	97	91	91	-	5,7	5,2	5,7	6,2	-	12,0	10,0	9,5	9,2	-
17	100	45	26	-	-	135	190	190	-	-	130	192	-	-	-	100	105	45	-	-	7,0	6,5	8,7	-	-	12,5	11,5	9,7	-	-
19	100	60	22	-	-	135	232	-	-	-	188	255	-	-	-	100	110	73	-	-	9,0	9,5	11,0	-	-	14,0	13,0	12,7	-	-
20	100	81	42	-	-	77	95	87	-	-	68	73	86	-	-	100	100	88	-	-	5,7	5,7	6,2	-	-	11,2	9,2	8,7	-	-
21	100	88	34	30	21	95	110	119	124	-	108	132	143	157	146	100	95	56	35	30	5,7	6,0	8,0	9,0	9,0	10,5	9,0	9,0	10,0	10,0
22	100	53	19	-	-	118	180	166	-	-	108	-	145	-	-	100	103	42	-	-	6,2	6,2	8,7	-	-	10,7	9,0	9,5	-	-
32	100	61	24	13	19	93	120	127	152	158	-	-	-	-	-	100	99	56	50	29	6,5	6,2	8,5	9,0	9,0	12,0	10,7	10,2	11,0	11,5
10	100	75	55	39	21	87	103	126	140	179	42	71	83	113	118	100	99	87	67	58	6,0	5,7	6,2	6,7	7,5	10,7	10,5	9,2	8,2	10,0
11	100	49	23	-	17	73	92	119	127	133	62	65	80	86	89	100	89	73	54	38	6,2	5,7	8,7	9,2	9,0	11,0	10,7	9,2	8,7	11,0
12	100	54	-	15	-	65	80	152	158	-	52	69	131	142	-	100	93	71	57	-	6,7	6,2	8,0	8,7	-	10,5	10,2	9,5	9,7	-
13	100	54	56	31	18	86	101	100	111	-	68	89	84	100	-	100	108	100	92	92	6,0	5,7	6,5	6,5	-	12,0	10,2	10,0	10,5	10,0
14	100	57	32	-	-	81	103	121	-	-	67	97	118	-	-	100	105	55	-	-	5,7	6,0	8,0	-	-	12,5	11,0	9,7	-	-
23	100	59	33	21	-	100	108	130	153	-	69	106	112	159	-	100	100	66	44	-	5,7	5,5	7,2	8,0	-	11,2	10,5	9,5	10,0	-
24	100	62	31	-	-	92	111	-	-	-	95	107	-	-	-	100	100	-	-	-	8,0	7,5	-	-	-	13,7	11,7	-	-	-
25	100	42	35	27	15	91	145	158	184	194	86	148	130	159	165	100	97	91	69	42	6,2	6,5	7,2	8,0	9,0	10,5	10,0	9,5	10,0	10,0
27	100	96	41	-	-	89	150	154	-	-	112	154	159	-	-	100	93	64	-	-	7,0	6,7	8,7	-	-	13,7	12,0	10,0	-	-
30	100	71	45	28	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	104	82	54	40	6,2	6,5	8,0	8,7	9,0	11,5	9,5	9,2	9,5	10,5
31	100	51	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	104	60	-	-	7,7	7,7	11,5	-	-	14,2	13,5	12,5	-	-

ohne Trasylol

mit Trasylol

TABELLE IV. KREISLAUFPARAMETER
VOR SOWIE 1,3,5 und 7 STUNDEN NACH 2. ENDOTOXINGABE

Versuch TIER-NR.	pO_2 arteriell					pO_2 venös					pCO_2 arteriell					pCO_2 venös					pH arteriell					pH venös				
	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7	0	1	3	5	7
5	88	64	–	–	–	45	–	–	–	–	26	21	–	–	–	30	–	–	–	–	7,36	7,14	–	–	–	7,34	–	–	–	–
6	78	78	–	–	–	35	33	–	–	–	27	16,5	–	–	–	31	22	–	–	–	7,44	7,40	–	–	–	7,43	7,38	–	–	–
7	80	88	80	81	–	35	31	24	27	–	22	12	10	14	–	25	16	14	21	–	7,40	7,37	7,40	7,38	–	7,38	7,36	7,49	7,36	–
9	92	82	86	64	–	42	–	–	–	–	24	18	12,5	13	–	28	–	–	–	–	7,32	7,42	7,36	7,24	–	7,30	–	–	–	–
10	90	86	76	80	79	35,5	28,5	21,5	32	26	27	13,5	16	16,5	–	34	27	24	19	22	7,27	7,30	7,34	7,38	7,37	7,28	7,28	7,31	7,38	7,37
17	97	104	102	–	–	29	29,5	31	–	–	21	15,5	10	–	–	27	22	19,5	–	–	7,41	7,38	7,36	–	–	7,38	7,32	7,28	–	–
19	93	98	94	–	–	30	24	24,5	–	–	20	11,5	11	–	–	28,5	19	18	–	–	7,28	7,33	7,28	–	–	7,28	7,28	7,26	–	–
20	94	80	67	–	–	36	38	30	–	–	25	20	19,5	–	–	28	23	24,5	–	–	7,44	7,46	7,38	–	–	7,44	7,42	7,36	–	–
21	71	81	74	90	90	38	30	25	–	30	31	19,5	13	18	14	41	26	19,5	–	22	7,44	7,42	7,46	7,48	7,50	7,43	7,41	7,44	–	7,42
22	82	94	70	–	–	43	38	34	–	–	30,5	14	10	–	–	33	30	22	–	–	7,46	7,22	7,45	–	–	7,43	7,10	7,22	–	–
32	82	92	100	99	100	44	33,5	37	34	34,5	32	21	15,5	21	20	36	27	18	25,5	25	7,44	7,44	7,47	7,44	7,43	7,43	7,38	–	7,38	7,39
10	76	76	68	60	62	29	28	21,5	23	19	34	24,5	20	22	20,5	37	29	28	27,5	25,5	7,46	7,50	7,46	7,46	7,48	7,38	7,48	7,41	7,42	7,44
11	94	86	74	87	80	43	34,5	18	21	25	27	20	19	21	19	29	27	27	30,5	26	7,48	7,44	7,45	7,40	7,37	7,48	7,44	7,42	7,37	7,37
12	104	98	90	86	–	37	36	26	23	–	30	24	21	15	–	39	26	25	22	–	7,36	7,46	7,46	7,47	–	7,35	7,43	7,43	7,42	–
13	82,5	92	83	76	76	46	–	29	–	28	28	22	19	16	16	32,5	–	22	22,5	21	7,42	7,44	7,42	7,51	7,50	7,42	–	7,41	7,49	7,46
14	80	85	79	–	–	36	37	26	–	–	28	18,5	16	–	–	32	24	23	–	–	7,38	7,44	7,45	–	–	7,36	7,43	7,42	–	–
23	104	72	67	79	–	39	27	26	21	–	41	24	18	19	–	47	29,5	31	28,5	–	7,41	7,40	7,45	7,41	–	7,39	7,36	7,33	7,38	–
24	86	90	–	–	–	36,5	36	–	–	–	27	16,5	–	–	–	31	24	–	–	–	7,46	7,39	–	–	–	7,45	7,35	–	–	–
25	84	88	84	80	80	44	53	34	30	27	29,5	15,5	16	14	13	30	22	20	19,5	21,5	7,32	7,46	7,46	7,43	7,36	7,34	7,37	7,45	7,40	7,30
27	82	90	81	–	–	42	–	28	–	–	32,5	16	14,5	–	–	35	–	21	–	–	7,41	7,41	7,40	–	–	7,38	–	7,39	–	–
30	100	86	84	78	70	41	34	30	25,5	23,5	33	19	17,5	19,5	20	34	21	22	25,5	26	7,40	7,46	7,44	7,43	7,44	7,36	7,36	7,39	7,41	7,42
31	80	80	74	–	–	37,5	33,5	22	–	–	29	19,5	17	–	–	30	24	24,5	–	–	7,39	7,45	7,43	–	–	7,34	7,42	–	–	–

ohne Trasylol

mit Trasylol

TABELLE V: ÜBERSICHT ÜBER DIE FIBRINMENGEN IN DEN UNTERSUCHTEN ORGANSCHNITTEN.
ZUR EINTEILUNG DER NIERENBEFUNDE SIEHE TEXT.

	Versuchstier Nr.	Überlebenszeit (Std.)	Fibrinausfall (%)	NIEREN Anzahl der Glomerula mit Fibrin in x Kapillarabschnitten 100%	>50%	<50%	x = 2-3	0	LEBER Fibrin	LUNGE Fibrin	MILZ Fibrin
GRUPPE A	5	1¾	8,5	0	0	0	0	100	Ø	Ø	+
	6	2¾	29,5	10	17	20	36	17	+	+	+
	7	6	66	80	16	2	2	0	+++	+++	+++
	8	5¼	37	21	31	19	10	19	++	+	++
	16	7	85	16	23	6	13	42	(+)	(+)	+
	17	3	55	24	39	17	15	5	+	+	+
	19	3½	40	5	20	19	11	45	+	+	+
	20	4½	20	28	46	10	5	11	+	+	++
	21	7	71	27	27	10	8	28	++	++	+++
	22	4	69,9	80	13	3	4	0	++	+++	+++
	32	7	72	86	5	0	3	6	++	++	++
GRUPPE B	10	7	42	85	13	1	1	0	++	++	++
	11	7	62	62	13	0	1	0	++	++	++
	12	5¾	43	94	4	1	1	0	++	++	++
	13	7	8,5	78	20	2	0	0	+	+	++
	14	4¼	45	89	6	2	2	1	++	++	++
	23	6	66	90	8	0	2	0	+++	+++	+++
	24	2¾	11	25	11	15	17	32	(+)	+	+
	25	7	58	97	3	0	0	0	++	++	++
	27	3¾	45	62	11	9	10	8	++	++	++
	30	7	60	91	0	1	0	8	+++	+++	+++
	31	4½	60	93	3	3	1	0	+++	++	+++

ZEICHENERKLÄRUNG: Ø = kein Fibrin; (+) = ganz wenig Fibrin;
+ = mäßig Fibrin; ++ viel Fibrin;
+++ = sehr viel Fibrin;

Tabelle VI

Versuchstier Nr.	Versuchsgruppe	Überlebenszeit (Std.)	Fibrinogenabfall (%)	Anzahl der Glomerula mit Fibrin in x Kapillaranschnitten				
				100%	>50%	x= <50%	2-3	0
21	A	7	71	27	27	10	8	23
11	B	7	62	86	13	0	1	0
32	A	7	72	86	5	0	3	6
30	B	7	60	91	0	1	0	8
16	A	7	8,5	16	23	6	13	42
13	B	7	8,5	78	20	2	0	0
7	A	6	66	80	16	2	2	0
23	B	6	66	90	8	0	2	0
9	A	$5\frac{1}{4}$	37	21	31	19	10	19
12	B	$5\frac{3}{4}$	43	94	4	1	1	0
22	A	4	69	80	13	3	4	0
31	B	$4\frac{1}{2}$	60	93	3	3	1	0
19	A	$3\frac{1}{2}$	40	5	20	19	11	45
27	B	$3\frac{3}{4}$	45	62	11	9	10	8
17	A	3	55	24	39	17	15	5
14	B	$4\frac{1}{2}$	45	89	6	2	2	1
6	A	$2\frac{3}{4}$	30	10	17	20	36	17
24	B	$2\frac{3}{4}$	11	25	11	15	17	32

Paarweise Gegenüberstellung vergleichbarer Tiere beider Versuchsgruppen. Bei teilweise geringerem Fibrinogenabfall ist in den Glomerula der Gruppe B (mit Trasylol) stets mehr Fibrin nachweisbar.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMRIS, C.J. — Inhibition of thromboplastic activity by Trasylol. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie I: 52-56 (1966). F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart

2. ASTRUP,T., MÜLLERTZ,S. — The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch.Biochem.Biophysics 40:346 (1952)

3. BELLER,F.K., MITCHEL, P.S., GORSTEIN,F. — Fibrin deposition in the rabbit kidney produced by protease inhibitors. Thrombos.Diathes.haemorrh.17:427-439 (1967)

4. BLOMBÄCK,B., BLOMBÄCK,M., OLSSON, P.I. — Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro. Thrombos.diathes.haemorrh.18: 190-197 (1967)

5. BRAUDE,A.J., CAREY,F.J., ZALESKY, M. — Studies with radioactive Endotoxin II. Correlation of physiologic effects with distribution of radioactivity in rabbits injected with letal doses of E.coli endotoxin labelled with radioactive sodiumchromate. J.Clin.Invest. 34: 858-866 (1955)

6. BULUK, K., CZOKALO, M., MALOFIEJEW, M. — Contact and plasmin kinin-forming systems in the blood. Thrombos.diathes.haemorrh.14: 548-558 (1970).

7. CLAUS, A. — Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta haemat.(Basel) 17: 237-246 (1957)

8. DICK,W., MATIS,P., MAYER,W.,MÖRL,F.K., NAEGELI, TH. — Zur Bedeutung von Proteinase-Inhibitoren für die Thromboembolie-Prophylaxe. Med.Welt 18 (N.F.): 1835-1838 (1967)

9. DUBBER,A.H.C., MC.NICOL,G.P., UTTLEY,D., DOUGLAS,A.S. — In vitro and in vivo studies with Trasylol, an anticoagulant and antifibrinolytic inhibitor. Brit.J.Haemat.14: 31-49 (1968).

10. FEISLY, R., LÜDIN, H.
Microscopie par contrasts de phase (III: Applications à l'hématologie). Rév.Hémat. 4 : 481-501 (1949)

11. GORMSEN, J., JOSEPHSEN, P.
The effect of Trasylol on blood coagulation after intravenous injection. Thrombos.diathes.haemorrh.17: 51-57 (1967).

12. HABERLAND,G.L., MATIS, P., PAUSCHINGER,P., THIES, H.A. VINAZZER, H.
Zur Beeinflussung postoperativer Zirkulations- und Gerinnungsveränderungen durch den Proteinaseninhibitor Trasylol. Med.Welt 2o: 127o-1275 (1969).

13. HARBAUER, G.
Zum Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes auf den arteriellen Sauerstoffgehalt bei kontrollierter Beatmung: Untersuchungen an Hunden. Habil.-schrift, Universität des Saarlandes (1968)

14. HARTERT,H.
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin.Wschr. 26: 577 (1948)

15. HERSCHLEIN,H.J., STEICHELE, D.F.
Die Hemmung der Hyperkoagulabilität des Blutes. Med.Welt 1314-1317 (1964)

16. HERSCHLEIN, H.J.
Unterschiedliche Wirkung verschiedener Fibrinolyseinhibitoren bei hyperkoaglem Blut. Thrombos.diathes.haemorrh. 32:113-117 (1969)

17. HOROWITZ,H.J., ROGER, M. HOOK, E.W.
Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. II. Enhancement of platelet factor 3 activity in vitro and in vivo. J.exp.Med. 116: 619-633 (1962).

18. HOWELL,W.H.
Structure of the fibrin-gel and theories of gel-formation Amer.J.Physiol. 4o: 526-546 (1916)

19. HUTH,K., LASCH,H.G.
Zur Therapie des traumatischen Schocks. Therapeutische Berichte 21 (Europaausgabe)

20. JÜRGENS, J., BELLER, F.K. — In: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. S. 279, Thieme-Verlag (1959)

21. KLEINMEIER, H., GOERGEN, K., LASCH, H.G., KRECKE, H.J., BOHLE, A. — Untersuchungen zur Frage der Gerinnungsstörung beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (sog. generalisiertes Shwartzman-Phänomen) des Kaninchens. Z.ges.exp.Med. 132: 275-294 (1959)

22. LANGDELL, R.D., WAGNER, R.H., BRINKHOUS, K.M. — Effect of antihemophilic factor on ohne-stage clotting tests. A presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. J.Lab.Clin.Med. 41 : 637-647 (1953)

23. LASCH, H.G., MESCHELKE, K., NUSSER, E. — Über die Änderungen der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und VII bei hyper- und hypozirkulatorischen Kreislaufstellungen der Katze. Dtsch.arch.klin.Med. 204: 1-21 (1957)

24. LASCH, H.G., KRECKE, H.J., RODRIGUEZ-ERDMANN, F., SESSNER, H.H., SCHÜTTERLE, G. — Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie) Folia haematologica (N.F.) 6: 325 - 330 (1961)

25. LASCH, H.G. — Pathophysiologie des Endotoxinschocks. Med.Welt 31: 1780-1785 (1967)

26. LASCH, H.G., HEENE, D.L., HUTH, K., SANDRITTER, W. — Pathophysiology, clinical manifestation of consumption-coagulopathy ("Verbrauchskoagulopathie") Amer.J.Cardiol. 20: 381-391 (1967)

27. LASCH, H.G., HEENE, D. — Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystems. Internist 9: 42-48 (1968)

28. LEE, L. — Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman-reaction. J.exp.Med. 115: 1065-1085 (1962)

29. LENDRUM, A.C., FRASER, D.S., SLIDDERS, W., HENDERSON, R. — Studies on the character and staining of fibrin. J.clin.Path. 15: 401-413 (1962)

30. LICHT, W., JUTZLER, G.A., BÜCH, U., HOFMANN, K.TH. — Verbrauchskoagulopathie bei hämolytischem Transfusionszwischenfall. Dtsch.med.Wschr. 93: 344-349 (1969)

31. LICHT, W. — Verhalten bei Fehltransfusionen. Anaesthesiol.Inf.,H.1, 2o-24 (1971)

32. LICHT, W. — Interpretation von Gerinnungsanalysen. Diagnostik 5: 24-28 (1972)

33. MARX, R. — Kallikreininhibitoren als Gerinnungshemmstoffe. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie 2: 89-98 (1968).F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart

34. McKAY, D.G., SHAPIRO,S.S. — Alternations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. J.exp.Med. 1o7: 353-367 (1958)

35. McKAY, D.G. — Disseminated intravascular ccagulation. Hoeber (Harper and Row) New York and London (1964)

36. MEYER, A. — Die Wirkung von Trasylol bei Schockzuständen. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie I: 142-146 (1966) F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart

37. MÜLLER-BERGHAUS, G., LASCH, H.G. — Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Gefäß- und Gerinnungsfaktoren beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. Thrombos.diathes.haemorrh. 9:335-345 (1963)

38. MÜLLER-BERGHAUS,G., GOLDFINGER, D., MARGARETTEN, W., McKAY, G. D. — Platelet Factor 3 and the generalized Shwartzman reaction. Thrombos.diathes.haemorrh.18: 726-735 (1967)

39. NORDSTRÖM, S., OLSSON, P., BLOMBÄCK, M. — Thromboplastin-induced hypercoagulability and its prevention. Nature: 2o6: 632-633 (1965)

4o. OLSSON,P., NORDSTRÖM,S. — The significance of postoperative variations in antithrombins. Thoraxchirurgie 12: 176-18o (1964)

41. OLSSON,P., FRANCKEN, I.v., NORDSTRÖM, S.
Antithrombin activity (heparin cofactor) in plasma after major surgery in heparinized patients. Acta chir.Scand. 127: 578-583 (1964)

42. PRENTICE,C., McNICOL,G.P., DOUGLAS,A.
Studies on the anticoagulant action of aprotinin (Trasylol). Thrombos.diathes.haemorrh.14:265-272 (197o).

43. QUICK, A.J.
The prothrombin in hemophilia and obstructive jaundice. J.biol.Chem. 1o9: 73 (1935)

44. RATNOFF, O.D.
Some relationships among hemostasis, fibrinolytic phenomena, immunity, and the inflammatory response. Advances in Immunology 1o:145-227 (1969)

45. RODRIGUEZ-ERDMANN,F.
Studies on the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction. III. Trigger mechanism for the activation of the prothrombin molecule. Thrombos.diathes.haemorrh.12: 471-483 (1964)

46. ROSENBERG,J.C., LILLEHEI,R.C., LONGERBEAM,J., ZIMMERMANN, B.
Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. Ann.Surg.154: 611-627 (1961)

47. ROSENBERG,J.C. RUSH, B.F.
Lethal endotoxin shock.Oxygen deficit, lactic acid levels, and other metabolic changes. J.A.M.A.196: 767-769 (1966)

48. SANDRITTER, W.
Pathologische Anatomie des Schocks. Dtsch.med.J.18: 4o8-411 (1967)

49. SANDRITTER, W., LASCH, H.G.
Pathologic aspects of shock. In: Methods and Achievements in Experimental Pathology 3: 86-121. S.Karger, Basel (1967)

5o. SCHNEIDER,W., KÜBLER,W., GROSS,R.
Untersuchungen über den In-vitro-Einfluß der kationischen Polypeptide Protaminsulfat und Trasylol auf Aggregation und Retraktion menschlicher Blutplättchen. Thrombos.diathes.haemorrh.2o:314-326 (1968)

51. STEICHELE,D.F., HERSCHLEIN,H.J.
Zur antifibrinolytischen Wirkung des Trypsin-Kallikrein Inaktivators.
Med.Welt 42: 2170-2172 (1961)

52. STEICHELE, D.F., HERSCHLEIN, H.J.
Untersuchungen über die Fibrinolyse bei Äquivalenten des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens in der Geburtshilfe. Immunchemischer Nachweis von Fibrin (-ogen) derivaten.
Thromb.diathes.haemorrh.18: 462-474 (1967)

53. STETSON, C.A.jr.
Studies on the mechanism of the Shwartzman phenomenon.Certain factors involved in the production of the local hemorrhagic necrosis.
J.exp.Med. 93: 489-504 (1951)

54. THOMAS,L., SMITH, R.T., KORFF, R.v.
Cold-precipitation by heparin of a protein in rabbit and human plasma.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 86: 813-818 (1954)

55. THOMAS, L., SMITH, R.T., KORFF, R.v.
Studies on the generalized Shwartzman-reaction. VII.The role of fibrinogen in the deposition of fibrinoid after combined injection of endotoxin and synthetic acid polymer.
J.exp.Med. 102: 263-278 (1955)

56. ZWEIFACH,B.W., NAGLER, A.L.
The role of epinephrine in the reactions produced by the endotoxins of gram-negative bacteria.II.The changes produced by endotoxin in the vascular reactivity to epinephrine, in the rat mesoappendix and the isolated perfused rabbit ear.
J.exp.Med. 104: 881-896 (1956).

H. LEBENSLAUF

Am 1. Juli 1943 wurde ich als Sohn der Eheleute Max und Auguste Girmann, geborene Müller, in Völklingen geboren. Nach fünfjährigem Volksschulbesuch wurde ich 1954 in den altsprachlichen Zweig des Paul-Schneider-Gymnasiums in Meisenheim/Glan eingeschult. Nach bestandenem Abitur im Februar 1963 war ich zunächst für ein Jahr in Völklingen als Apothekerpraktikant tätig.
Vom April 1964 bis Juli 1970 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Mai 1965 ab, das Physikum im April 1967, das medizinische Staatsexamen vom Februar bis Juli 1970.

Nach Ablauf der einjährigen Medizinalassistentenzeit bin ich seit September 1971 als Assistenzarzt in der Abteilung für Blutgerinnung und Bluttransfusionswesen der Chirurgischen Universitätsklinik Homburg tätig.

Homburg, den 25.August 1972

Gerd GIRMANN

I. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr.med.W.Licht für die freundliche Überlassung des Themas, die Möglichkeit zur Ausführung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen im Gerinnungslabor der Chirurgischen Universitätsklinik und fachliche Beratung.
Auch danke ich Herrn Professor Dr.G.Harbauer für die hilfreiche Anleitung beim Versuchsaufbau und für die Überlassung der Räumlichkeiten im Institut für experimentelle Chirurgie.
Frau Dr.med.Müller danke ich für ihre freundliche Unterstützung bei der histologischen Aufarbeitung des Organmaterials.

INHALTSANGABE

		Seite
A.	Einleitung	1-4
B.	Methodik	
1)	Versuchstiere und Versuchsanordnung	5-6
2)	Gerinnungspotential	6-7
3)	Herz, Kreislauf	7-8
4)	Histologie	7-8
5)	Testung der Versuchsanordnung	8-9
6)	Statistische Auswertung	9
C.	Ergebnisse	1o
1)	Gerinnungsanalysen	1o-15
2)	Kreislauf	15-2o
3)	Pathologische Anatomie und Histologie	2o-3o
D.	Diskussion	31-4o
E.	Zusammenfassung	41
F.	Anlage: Tabellenanhang	42-46
G.	Literaturverzeichnis	47-52
H.	Lebenslauf	53
I.	Danksagung	54